

\* NOTICES \*

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

DETAILED DESCRIPTION

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

Background technique The remedy agent concerned is reversibly fixed on a polymer matrix here using the ion compound (complexation) with the potential carboxyl group which exists on a lactone possession polymer matrix, and the cation radical on a remedy agent about use of the biodegradability constituent which comes to contain the biodegradability polymer to which this invention comes to contain lactone, the polymer concerned, and a remedy agent, and the constituent concerned about durability emission of a remedy agent.

[0002]

It is short. in vivo In order to conquer the trouble of the frequent administration method relevant to the therapy with which the various remedy agents in which the peptide and protein which have a half-life are contained are concerned, many techniques are evaluated about durability emission of these remedy agent. a drug may be encapsulation-ized to one of the techniques of these in biodegradability matrices, such as polyester, polycarbonate, the Pori anhydride, poly ortho ester, polyphosphazene, and poly phospho ester, (U.S. Pat. No. 4,675,189; -- U.S. Pat. No. 4,767,628; -- U.S. Pat. No. 5,271,945; -- refer to the British patent [ WO / 93/No. 20126 /; ] No. 2,145,422) The biodegradability particle containing a remedy agent is emitted gradually, and maintains the valid plasma level also between several days or several months. Since emission of a remedy agent is determined as the various factors originating in a polymer matrix, and a list with the physical property of a remedy agent, it becomes possible to design an emission profile by choosing appropriately the variable which governs them. A biodegradability polymer matrix is at the rate depending on the chemical property of a polymer. in vivo It sets and decomposes to nonpoisonous metabolite.

[0003]

However, one of many the problems which encounter when encapsulation-izing a remedy agent to such a biodegradability matrix is the essential incompatibility of a polymer matrix and a remedy agent like a polypeptide. This incompatibility leads to decline in encapsulation-ized effectiveness which appears between the emulsification solvent evaporation methods indicated as an oil-in-water type method in many cases (P.B.O'Donnell and J.W.McGinity in Advanced Drug Delivery Reviews, 28 (1997), 25-42). Another conclusion of the incompatibility of a polymer matrix and a remedy agent is that a phase separation field forms inside a particle. The emission of the remedy agent from such a heterogeneous system which carried out phase separation becomes prediction impossible. One of the approaches which conquers such incompatibility is using reversible association like ionic bond and fixing a remedy agent on a polymer matrix. Such ion complex is formed between the carboxyl functional group of polyester, and the cation radical of a remedy agent so that it may be indicated by U.S. Pat. No. 5,672,659. Although the polyester which the functional group of a carboxylic acid attached was obtained by the ring opening polymerization of the lactone which uses hydroxycarboxylic acid as an "initiator", the molecular weight of the polyester generated here is controlled by molecular proportion of hydroxycarboxylic acid to a monomer. The hydroxy group which exists in hydroxycarboxylic acid takes

part in ring opening polymerization, and is considered to produce the telechelic (telechelic) polymer which has a hydroxy group and a carboxyl group to the both ends of a chain. However, when a carboxyl group exists in an initiator, it is Zhang et al., Journal Polymer Science, Polymer Chemistry Ed.1994, 32, and 2965. It may interfere in this polymerization as discussed.

[0004]

Instruction of this invention relates to the above-mentioned context. The lactone of five membered-rings and the lactone (refer to the outline by Johns and D.H.et al., Ring Opening Polymerization, edited by K.J.Ivin and T.Saegusa.Elsevier Applied Science Publishers, and NY) of six membered-ring of a certain kind are thermodynamically stable, and it is thought under the usual polymerization conditions indicated by this invention that a polymerization is not carried out. The active hydrogen which exists on 5 membered-ring lactone can be used in order to make the polymerization of other lactone start, without affecting this 5 membered-ring lactone. Therefore, it becomes possible to make 5 membered-ring lactone incorporate as it is, without having the effect which is not desirable on a polymerization like [ in the case of using hydroxycarboxylic acid as an initiator ]. It becomes possible to fix a remedy like a polypeptide by either the formation of ion compound, or share KONJUGESHON, using these 5 membered-ring lactone alternatively.

[0005]

Hashimoto et al., It is said that the polyurethane which contains guru KAROJI lactone and MANNARO dilactone by the reaction of the dihydroxy radical and diisocyanate which exist on dilactone is compounded (Journal of Polymer Science: Part A, Polymer Chemistry 1995, 33, 1495). However, such a monomer is not used for composition of polyester, poly ortho ester, polyphosphazene, polycarbonate, the Pori anhydride, poly phospho ester, etc.

[0006]

Epitome of invention On one side face, this invention is turned to the polymer which holds a non-polymerization lactone ring, and a polymer is chosen from the group which consists of polyester, poly ortho ester, poly phospho ester, polycarbonate, the Pori anhydride, polyphosphazene, those copolymers, and admixture here. Depending on the start ingredient of the lactone ring used in order to manufacture a non-polymerization lactone ring possession polymer, one or many lactone rings may exist in a non-polymerization lactone ring possession polymer. This is described in more detail below.

[0007]

The non-polymerization lactone ring possession polymer indicated immediately to the top may have non-polymerization lactone inside a polymer chain, or non-polymerization lactone can be combined with the end or both ends of a polymer chain.

[0008]

In a desirable non-polymerization lactone ring possession polymer, a polymer is polyester. l-lactide, dl-lactide, d-lactide, lactic-acid, epsilon-caprolactone, hydroxy caproic-acid, and p-dioxanone, polyester is chosen from the group which consists of a trimethylene carbonate, 1, 5-dioxepane-2-ON, 1, 4-dioxepane-2-ON, glycolide, a glycolic acid, ethylene glycol, a propylene glycol valerolactone, a hydroxy valeric acid and the polymer of butanediol, a copolymer, or admixture in the desirable mode of the polymer described immediately before. In a more desirable mode, it is chosen from the group which polyester becomes from l-lactide, dl-lactide, glycolide, and a polyethylene glycol, and is chosen from the group which a non-polymerization lactone ring becomes from a hydroxy butyrolactone, ERISURINO lactone, isopropylidene RIBONO lactone, isocitric acid lactone, MANNARO lactone, SAKKARO dilactone, and guru KAROJI lactone.

[0009]

In another desirable polymer which holds a non-polymerization lactone ring, a polymer is poly ortho ester. In the desirable mode of the polymer described immediately before, poly ortho ester is obtained from a diketene acetal and a dihydroxy non-polymerization lactone possession prepolymer. l-lactide, dl-lactide, lactic-acid, epsilon-caprolactone, hydroxy caproic-acid, and p-dioxanone, in the desirable mode of the polymer described immediately before, a dihydroxy non-polymerization lactone possession prepolymer contains the polyester chosen from the group which consists of a trimethylene carbonate, 1,

5-dioxepane-2-ON, 1, 4-dioxepane-2-ON, glycolide, a glycolic acid, ethylene glycol, a propylene glycol valerolactone, a hydroxy valeric acid and the polymer of butanediol, a copolymer, or admixture.

[0010]

In another desirable polymer which holds a non-polymerization lactone ring, a polymer is poly phospho ester. In the desirable mode of the polymer described immediately before, poly phospho ester is obtained from an alkyl (C1-C18) phospho JIKURORI date, a cycloalkyl phospho JIKURORI date or an aryl phospho JIKURORI date, and a dihydroxy non-polymerization lactone possession prepolymer. l-lactide, dl-lactide, lactic-acid, epsilon-caprolactone, hydroxy caproic-acid, and p-dioxanone, in the desirable mode of the polymer described immediately before, a dihydroxy non-polymerization lactone possession prepolymer is chosen from the group which consists of a trimethylene carbonate, 1, 5-dioxepane-2-ON, 1, 4-dioxepane-2-ON, glycolide, a glycolic acid, ethylene glycol, a propylene glycol valerolactone, a hydroxy valeric acid and the polymer of butanediol, a copolymer, or admixture.

[0011]

In another desirable polymer which holds a non-polymerization lactone ring, a polymer is polycarbonate.

In another desirable polymer which holds a non-polymerization lactone ring, a polymer is the Pori anhydride.

[0012]

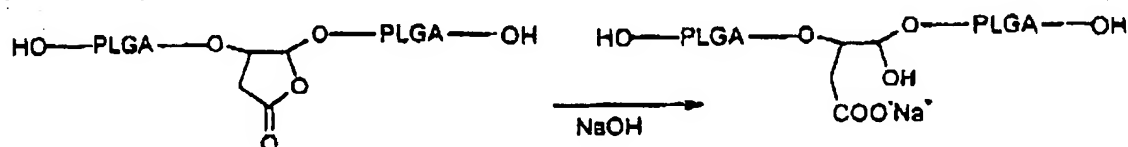
In another desirable polymer which holds a non-polymerization lactone ring, a polymer is polyphosphazene. In the desirable mode of the polymer described immediately before, polyphosphazene is obtained from Pori (dichloro) phosphazene and an amino butyrolactone.

[0013]

On another side face, this invention is turned to the polymer which holds a non-polymerization lactone ring, a polymer is polyester here, ring breakage of the non-polymerization lactone is carried out, and it has become the alkali-metal salt of the corresponding hydroxycarboxylic acid. For example, although, as for the following schemes, a non-polymerization lactone possession polymer shows that the ring of this invention is held before and behind the ring breakage of a lactone ring, that it is the purpose of this side face of this invention is this product that carried out ring breakage.

[0014]

[Formula 1]



[0015]

l-lactide, dl-lactide, d-lactide, lactic-acid, epsilon-caprolactone, hydroxy caproic-acid, and p-dioxanone, polyester is chosen from the group which consists of a trimethylene carbonate, 1, 5-dioxepane-2-ON, 1, 4-dioxepane-2-ON, glycolide, a glycolic acid, ethylene glycol, a propylene glycol valerolactone, a hydroxy valeric acid and the polymer of butanediol, a copolymer, or admixture in the desirable mode of the polymer described immediately before. In a more desirable mode, it corresponds to the ring breakage product of the non-polymerization lactone ring which is chosen from the group which polyester becomes from l-lactide, dl-lactide, glycolide, and a polyethylene glycol, and is chosen from the group which hydroxycarboxylic acid becomes from a hydroxy butyrolactone, ERISURINO lactone, isopropylidene RIBONO lactone, isocitric acid lactone, MANNARO lactone, SAKKARO dilactone, and guru KAROJI lactone. In the most desirable mode of the polymer described immediately before, the alkali-metal salt of hydroxycarboxylic acid exists in the interior of a polymer chain.

[0016]

Furthermore, on another side face, this invention offers the complex which comes to contain the non-polymerization lactone ring possession polymer compounded with the remedy agent containing at least

one cation radical in ion, and a polymer is chosen from the group which consists of polyester, poly ortho ester, poly phospho ester, polycarbonate, the Pori anhydride, polyphosphazene, those copolymers, and admixture here. In the desirable mode of the complex described immediately before, the polymer part of the polymer which holds a non-polymerization lactone ring is polyester, and ring breakage of the non-polymerization lactone ring was carried out, it became the alkali-metal salt of the corresponding hydroxycarboxylic acid, and is compounded with the remedy agent containing at least one cation radical in ion. l-lactide, dl-lactide, d-lactide, lactic-acid, epsilon-caprolactone, hydroxy caproic-acid, and p-dioxanone, polyester is chosen from the group which consists of a trimethylene carbonate, 1, 5-dioxepane-2-ON, 1, 4-dioxepane-2-ON, glycolide, a glycolic acid, ethylene glycol, a propylene glycol valerolactone, a hydroxy valeric acid and the polymer of butanediol, a copolymer, or admixture in the desirable mode of the polymer described immediately before. In a more desirable mode, it corresponds to the ring breakage product of the non-polymerization lactone ring which is chosen from the group which polyester becomes from l-lactide, dl-lactide, glycolide, and a polyethylene glycol, and is chosen from the group which hydroxycarboxylic acid becomes from a hydroxy butyrolactone, ERISURINO lactone, isopropylidene RIBONO lactone, isocitric acid lactone, MANNARO lactone, SAKKARO dilactone, and guru KAROJI lactone. In the most desirable mode of an above-mentioned polymer, the alkali-metal salt of hydroxycarboxylic acid exists in the interior of a polymer chain. A remedy agent is chosen from the group which consists of LHRH, somatostatin, a bombesin/glass fiber reinforced plastics, calcitonin, bradykinin, galanin, MSH and GRF, amylin, tachykinin, secretin, PTH, CGRP, neuro-MEJIN, pTHRP, glucagon, neurotensin, ACTH, PYY(s) and TSH, those analogs, or fragmentation in the still more desirable mode of above-mentioned complex. With the pan of above-mentioned complex, in a desirable mode A remedy agent H-beta-D-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub> (two Cys(es) are combined by the disulfide bond here), N-hydroxyethyl piperazinyl-acetyl-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH<sub>2</sub> (two Cys(es) by the disulfide bond here) Or it has joined together, it is N-hydroxyethyl piperazinyl-ethyl sulfonyl-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH<sub>2</sub> (two Cys(es) by the disulfide bond here). It is the somatostatin analog chosen from the group which consists of having joined together, or a remedy agent is the LHRH analog of the formula which is p-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH<sub>2</sub>.

[0017]

Furthermore, on another side face, this invention offers the durability emission constituent which comes to contain any one of the above-mentioned complex, and a durability emission constituent is the gestalt of a particle, a microsphere, or a rod (rod) here.

[0018]

On the further side face, this invention offers the physic constituent which comes to contain any one of the above-mentioned complex which has the effective dose of a remedy agent, or the durability emission constituents, and the support permitted in pharmaceutical preparation.

[0019]

Moreover, on the further side face, they are the disease or symptoms by which said disease or symptoms may be treated here by the remedy agent in a physic constituent including this invention offering the approach of treating or preventing a disease or symptoms, and said approach medicating with either of the above-mentioned physic constituents the patient who needs it.

[0020]

In addition, on the further side face, this invention offers the approach of medicating a recipient with either the above-mentioned complex or a physic constituent, and is prescribed for the patient here taking-orally-wise [ said physic constituent or complex ], pernasality-wise, transpulmonary, or in non-intestinal tract.

[0021]

Oligopeptide, a polypeptide, and protein are contained in the vocabulary the "peptide" used on these specifications.

Since the chemical entity of the arbitration which may be used in order to treat disease or symptoms of the patient who needs it for the vocabulary a "remedy agent" is contained therefore, a peptide is also.

contained. Preferably, although a remedy agent contains a cation part or it may be embellished by the cation part, this cation part can be used in order to form the polymer and complex of this invention.

[0022]

Generally, the polymers of this invention are biodegradable drugs disassembled in biological environment to an inactive by-product, and they are used in order to compound with a remedy agent and to manufacture the durability emission pharmaceutical preparation of a remedy agent. Generally [ in order to offer carrying out the delivery of the remedy agent continuously to that recipient over time amount like the microsphere which comes to contain the support permitted in pharmaceutical preparation by the case, a particle, or a rod which reaches from the 1st on 30 although it can form in various constituents permitted in pharmaceutical preparation ] this complex is used.

[0023]

Detailed description The lactone possession biodegradability polymer of this invention is designed so that the maximum combining ability may be shown to the remedy agent which has the chemical reactivity of the request which offers the controlled hydrolysis nature, and has a cation radical like a peptide by selection of the configuration monomer for forming the chain which has the presentation and molecular weight by which predetermination was carried out, and a comonomer. The lactone possession biodegradability polymer of this invention Polyester, poly ortho ester, poly phospho ester, polycarbonate, The Pori anhydride, polyphosphazene, the Pori oxalate, polyamino acid, polyhydroxy alkanoate, The polymer chosen from the group which consists of polyethylene glycols, those copolymers, and admixture is included. An above-mentioned polymer here The :l-lactide which may contain one sort or more than it among the following which may exist as a polymer, a prepolymer, or a copolymer, dl-lactide, epsilon-caprolactone, and p-dioxanone, a trimethylene carbonate, 1, 5-dioxepan-2-ON, 1, 4-dioxepan-2-ON, glycolide, ethylene glycol, propylene glycol, and/or butanediol.

[0024]

Composition of :lactone possession polymer in which the synthetic strategy used in order to manufacture the constituent of this invention contains the following; they are composition [ of the ion complex of this lactone possession polymer and bioactive drugs like a peptide ];, and in vivo. Change this ion complex into the implant which may emit a remedy agent gradually, a rod, a microsphere, or a particle.

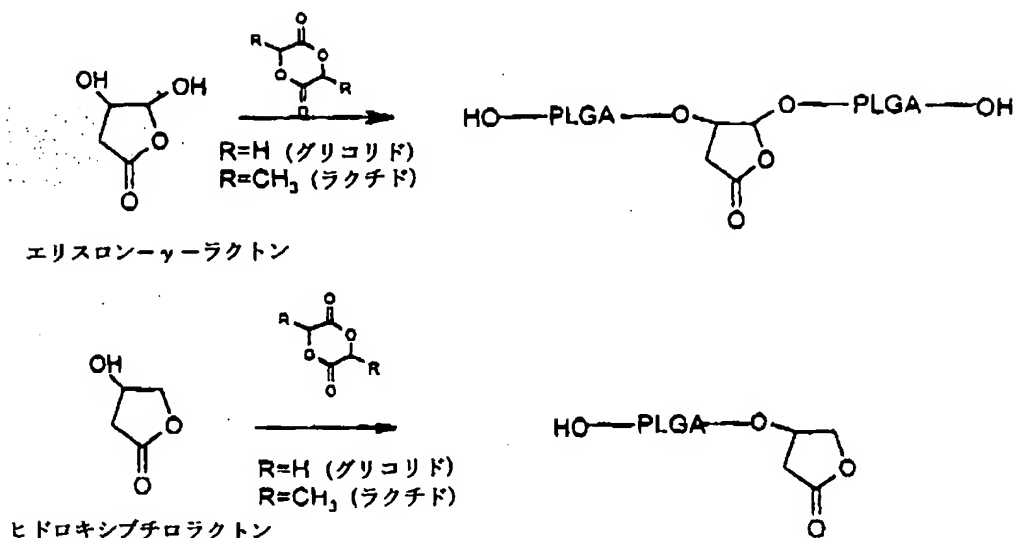
[0025]

Composition of lactone possession polyester: Hydroxy \*\* which exists on non-polymerization lactone [ like a butyrolactone ] whose lactone possession polyester is can be compounded by the ring opening polymerization which uses the amino group. Although not limited to the example of the non-polymerization 5 member lactone which has at least one or an active hydrogen content compound beyond it, a hydroxy butyrolactone, an amino butyrolactone, isopropylidene RIBONOLACTONE, MANNAROLACTONE, SAKKAROLACTONE, ERISURINOLACTONE, etc. are contained. The functional group in the above-mentioned non-polymerization lactone can be used in order to adjust the ring opening polymerization of monomers, such as glycolide, a lactide, a caprolactone, a valerolactone, an annular carbonate, a cyclic anhydride, and an oxalate, or monomer mixture.

[0026]

[Formula 2]

スキーム 1



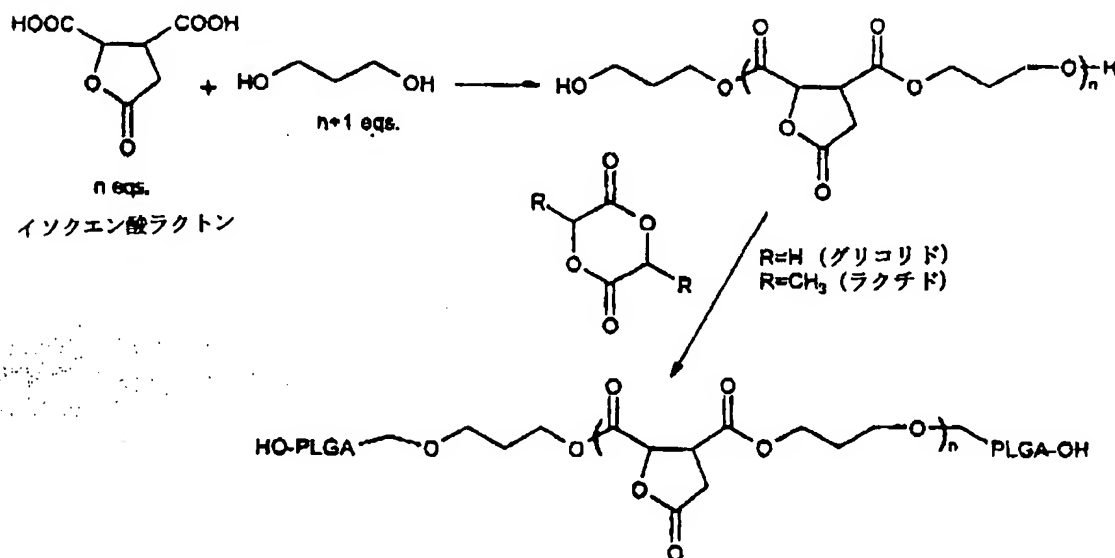
[0027]

In order to obtain non-polymerization lactone ring content (alpha, omega) dihydroxy oligo ester, an expanding polymerization can also be serially used as a suitable quantity of the dicarboxylic acid and diol which exist on non-polymerization 5 member lactone. The dihydroxy functional group on oligo ester grows up a polymer chain, and it can be used in order to generate the amount polyester of macromolecules containing a non-polymerization lactone ring.

[0028]

[Formula 3]

スキーム 2



[0029]

Under existence of the amino group, hydroxy \*\* of the concentration which exists on the non-polymerization lactone as a chain initiator and by which predetermination was carried out carries out weighing capacity of the mixture of the lactone which carries out ring opening polymerization or lactone mixture and the organic metal catalyst of the amount of catalysts, for example, dl-lactide, glycolide, and a hydroxy butyrolactone to the glass reactor in the desiccation box nitrogen was [ box ] full of the

oxygen free-lancer, and is put in. An octanoic-acid tin catalyst is added as a toluene solution. Make it a vacuum, remove toluene, a reactor is made full of a desiccation argon, and it is left in the positive pressure of an argon. This reactor is dipped in an oil bath at the temperature of 120-200 degrees C suitable for a polymerization for several hours. It considers as a vacuum at the time of the completion of a reaction, and the monomer which remained is removed. A reactor is cooled to a room temperature and products are collected. The obtained polymer is further refined by melting to an acetone and settling cold water with 10 superfluous times. Filtration recovers the polymer which precipitated. The vacuum drying of the product is carried out at 35 degrees C.

[0030]

The serial expanding (step growth) polymerization which draws - (alpha, omega) dihydroxy end oligo ester containing a non-polymerization lactone ring The dicarboxylic acid functionalization lactone and diol of optimum dose N and N'-dicyclohexylcarbodiimide, An N-hydroxy benzotriazol, 2-(1H-benzotriazol-1-IRU)-1, 1 and 3, and 3-tetramethyl URONIUMU hexa fluorophosphoric acid salt, [ whether it is made to react to the bottom of existence of the coupling agent used for peptide chemistry like a benzotriazol-1-yloxy-tris (dimethylamino)-phosphonium hexa fluorophosphoric acid salt at a room temperature, and ] or azeotropy-izing with a suitable organic solvent [ like benzene and toluene ] whose water which is carried out by making it react at an elevated temperature, and is formed at this reaction is -- or it is removed under N2 air current.

[0031]

It is the simplest and the most volatile carboxylic-acid functionalization 5 member lactone is isocitric acid lactone and the Krebs acid which may be metabolized by in vivo. - dihydroxy end oligomer like ethylene glucohol, propylene glycol, simple diol like butanediol and a polyethylene glycol, a polypropylene glycol, the poly caprolactone, the poly lactide, poly glycolide, the Pori anhydride, and poly ortho ester (alpha, omega), polymers, or those copolymers are contained in the example of diol. Or diol may contain non-polymerization 5 member lactone, and the polycondensation of this may be carried out with dicarboxylic acid. Although not limited to the example of non-polymerization lactone possession diol, MANNARO lactone, ERISURINO lactone, etc. are contained. Dicarboxylic acid, such as an adipic acid, a maleic acid, a fumaric acid, a glutaric acid, and a tartaric acid, may be used for a polycondensation. A polycondensation may be performed by request in organic solvents, such as dichloromethane, chloroform, a tetrahydrofuran, dioxane, dimethylformamide, an acetonitrile, and dimethyl sulfoxide, under existence of a catalyst like the carbodiimide and benzotriazol which are known for this technical field, and thionyl chloride.

[0032]

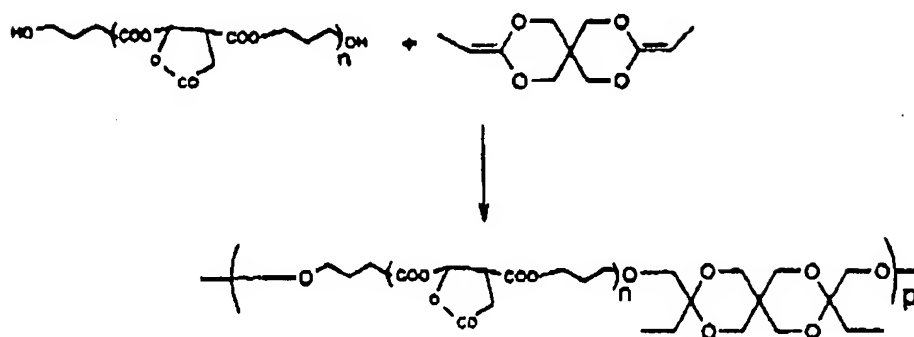
Serially, the product of an expanding polymerization may be obtained as a viscous liquid, and this is gelled depending on the hydrophile-lipophile balance (HLB value) at the time of contact in water. it makes a reaction perfect -- or in order to acquire a desired special feature, it may be obtained as powder of an indeterminate form by either of attaching a polymer part by ring opening polymerization, such as the lactide and glycolide which are independently used as mixture, an annular carbonate, and a cyclic anhydride The molecular weight of the last polymer can be controlled by choosing the optimum dose of a prepolymer to a monomer. A polymer constituent can be designed about the emission profile which asks for a remedy agent by suitable selection of a monomer and polymer molecular weight again.

[0033]

Composition of the lactone possession polymer of this invention which comes to contain poly ortho ester is in the following schemes and real targets. It can realize by Biomaterials, 19 (1998), and the approach taught to 791-800 (these contents are included in this specification by reference).

[0034]

[Formula 4]

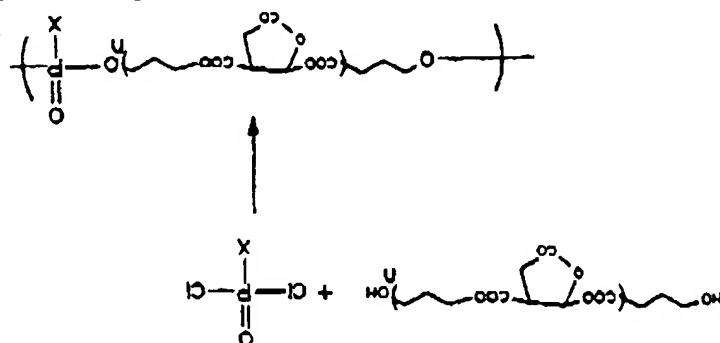


[0035]

Although composition of the lactone possession polymer which comes to contain poly phospho ester can be attained by the approach of a publication to U.S. Pat. No. 5,256,765 (these contents are included in this specification by reference) as substantially as the reaction scheme indicated below, it uses a lactone possession polymer instead of the polymer indicated there.

[0036]

[Formula 5]

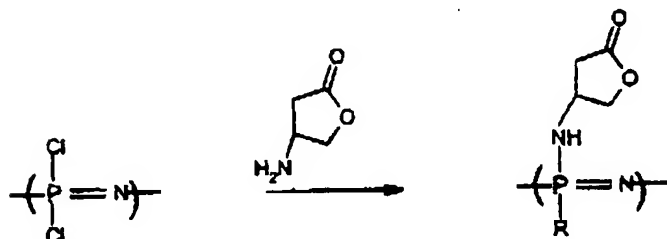


[0037]

The lactone possession polymer which comes to contain polyphosphazene The reaction of Pori (dichlorophosphagen) and an amino butyrolactone, On a real target Chapter 9 of the Handbook of Biodegradable Polymers, edited by A.J.Domb, J.Kost and D.M.Wiseman, Hardwood Academic Publishers (these contents by reference) it is included in this specification -- \*\*\*\* -- although it can compound by the approach of a publication, a lactone possession polymer is used instead of the polymer indicated there.

[0038]

[Formula 6]



[0039]

The molecular weight determination of a polymer is made by gel permeation chromatography (GPC). this system -- Waters solvent delivery system 6000A (Waters Corporation, 26 Maple St., and Milford --) MA 01757 Dynamax Model AI-3 Power injector (Ranin, Woburn, MA), Eppendorf column heater CH-



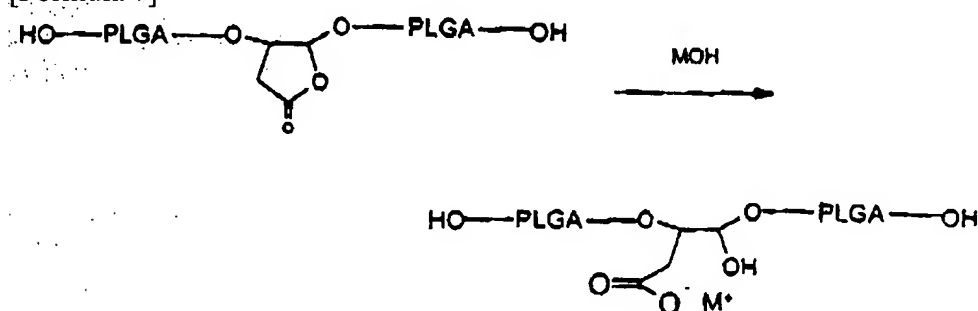
460 (Madison --) Jordi maintained at constant temperature using W1 Gel DVB A mixed floor (50x1 cm) column (Jordi Associates, BERINGAMU, MA), Shimadzu RID-6A A detector (Colombia, MD) is contained. Viscotek Data Manager DM-400 and Viscotek Trisec Data are obtained using Software (Viscotek Corporation, Houston, TX). Molecular weight is calculated as compared with the calibration curve created using the polystyrene molecule reference standard purchased from Polysciences, Inc., Warrington, and PA.

[0040]

Composition of the polymer / peptide ion complex from a lactone possession polymer and a cationic remedy agent: Each above-mentioned lactone possession polymer can be used in order to manufacture ion complex with a remedy agent like a peptide which has a cation part. The lactone ring which exists in the above-mentioned polymer can form the alkali-metal salt of the hydroxycarboxylic acid which ring breakage is carried out with an alkali hydroxide, and corresponds. In the case of gamma-hydroxycarboxylic acid, it is known that gamma-hydroxycarboxylic acid will return to thermodynamic more desirable gamma-lactone always. Therefore, even if a carboxyl group exists in a potential lactone form, acid microenvironment inside a polymer is not necessarily strengthened. A free acidic group can act to the direction which promotes decomposition of both polyester and a polypeptide.

[0041]

[Formula 7]



[0042]

Physiologically that the lactone possession polymer and complex of this invention can be formed for the example of an activity peptide Luteinizing hormone releasing hormone (called LHRH, gonadotropic hormone releasing hormone, or Gn-RH), an insulin, somatostatin, and a somatostatin derivative (Sandostatin(trademark); -- U.S. Pat. No. 4,087,390 --) the thing of No. 4,093,574, No. 4,100,117, and reference of No. 4,253,998 -- refer to; Lanreotide(trademark); U.S. Pat. No. 4,853,371 -- A growth hormone (GH), growth hormone releasing hormone (GH-RH), Prolactin, erythropoietin (EPO), adrenocorticotrophin (ACTH), An ACTH derivative (an example, shrimp RACHIDO), melanocyte stimulating hormone (MSH), Thyrotropin releasing hormone (it is expressed structure-expression (Pyr) Glu-His-ProNH<sub>2</sub>) It is henceforth referred to as TRH and reaches. The salt and a derivative (refer to the Japanese patent public presentation 121273rd / No. 1975, and No. 116465/1977), Thyrotropic hormone (TSH), luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), Vasopressin, a vasopressin derivative (refer to DESUMOPURESSHIN, Folia Endocrinologica Japonica, Vol.54, No.5, and pp.676-691 (1978)), oxytocin, calcitonin, Glucagon, gastrin, secretin, blowout LEO JIMIN, cholecystokinin, Angiotensin, Homo sapiens placenta lactogen, Homo sapiens chorionic gonadotropin (HCG), Enkephalin, an enkephalin derivative (refer to U.S. Pat. No. 4,277,394 and the European Patent public presentation No. 31567), an endorphin, a KIOTORU fin, and interferon (for example, alpha- beta- and a gamma interferon, interleukin (for example, interleukin 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 and 12), A tuftsin, thymopoietin, a thymosin, a CHIMOSU thymulin, a thymus gland body fluid sex factor (THF), A blood thymic factor (FTS) and its derivative (refer to U.S. Pat. No. 4,229,438), a tumor necrosis factor (TNF) and a colony stimulating factor (it GCSF(s) an example and CSF --) GMCSF, MCSF, motilin, Dynorphine, a bombesin, Neurotensin, coerulein, bradykinin, an atrial natriuretic factor, a nerve growth factor (NGF) and a cell growth factor (TGF-alpha [ EGF and ] an example --) TGF-beta, PDGF, and

acidity -- FGF, Basicity FGF, and a neurotrophic factor (an example --) NT-3, NT-4, CNTF, GDNF, BDNF, an endothelin antagonism peptide, and its analog (the European Patent public presentation No. 436189) Refer to No. 457195, No. 496452 and the Japanese patent public presentation 94692nd / 1991, and No. 130299/1991. An insulin receptor, insulinlike growth factor (IGF) -1 acceptor, IGF-2 acceptor, A transferrin acceptor, an epidermal growth factor acceptor, a low-density lipoprotein (LDL) acceptor, A macrophage scavenger receptor, GLUT-4 transporter, A growth hormone acceptor and a leptin acceptor, And internalization of those analogs (derivative) The activity to check alpha1 domain origin protein of the major histocompatibility nature class I-antigens complex which it has () [ Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States ] of America, vol.91, 9086-9090 (1994) and vol.94, 11692-11697 (1997), the further above-mentioned fragmentation, or a derivative is contained. [0043]

When bioactive peptide is a salt, the salt permitted in pharmaceutical preparation is contained in this salt. The example of a salt is an inorganic acid (an example, a hydrochloric acid, a sulfuric acid, a nitric acid, and boric acid), the salt formed, or an organic acid (carbonic acid, a GCC acid, a succinic acid, an acetic acid, a propionic acid, and trifluoroacetic acid) and the salt formed, when bioactive peptide has a basic radical like the amino group.

[0044]

For the example of the specific LHRH analog which can form the lactone possession polymer and complex of this invention Triptorelin (p-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH<sub>2</sub>), Buserelin (D-Ser (t-Bu)<sub>6</sub>, [des-Gly-NH<sub>2</sub>10]-LHRH(1-9) NH<sub>2</sub>), Deslorelin (D-Trp<sub>6</sub>, [des-Gly-NH<sub>2</sub>10]-LHRH(1-9) NH<sub>2</sub>), FERUCHIRERIN ([des-Gly-NH<sub>2</sub>10]-LHRH(1-9) NH<sub>2</sub>), GOSURERIN (D-Ser (t-Bu)<sub>6</sub>, [Azgly10]-LHRH), Hysteries TORERIN (D-His (Bzl)<sub>6</sub>, [des-Gly-NH<sub>2</sub>10]-LHRH(1-9) NH<sub>2</sub>), ROIPURORERIN (D-Leu<sub>6</sub>, [des-Gly-NH<sub>2</sub>10]-LHRH(1-9) NH<sub>2</sub>), RUTORERIN (D-Trp<sub>6</sub>, MeLeu<sub>7</sub>, [des-Gly-NH<sub>2</sub>10]-LHRH(1-9) NH<sub>2</sub>), Nafarelin ([D-Nal<sub>6</sub>]-LHRH), and those salts permitted in pharmaceutical preparation are contained.

[0045]

What is covered by the thing or formula quoted by especially the official announcement reference (all are included in this specification by reference) shown below is contained in the desirable somatostatin analog which can form the lactone possession polymer and complex of this invention. : [0046]

[Formula 8]

Van Binst, G. et al. *Peptide Research* 5:8 (1992);

Horvath, A. et al. Abstract, "Conformations of Somatostatin Analogs Having Antitumor Activity", 22nd European peptide Symposium, September 13-19, 1992, Interlaken, Switzerland;

PCT Application WO 91/09056 (1991);

EP Application 0 363 589 A2 (1990);

U.S. Patent No. 4,904,642 (1990);

U.S. Patent No. 4,871,717 (1989);

U.S. Patent No. 4,853,371 (1989);

U.S. Patent No. 4,725,577 (1988);

U.S. Patent No. 4,684,620 (1987)

U.S. Patent No. 4,650,787 (1987);

U.S. Patent No. 4,603,120 (1986);

U.S. Patent No. 4,585,755 (1986);

EP Application 0 203 031 A2 (1986);

U.S. Patent No. 4,522,813 (1985);

U.S. Patent No. 4,486,415 (1984);

U.S. Patent No. 4,485,101 (1984);

U.S. Patent No. 4,435,385 (1984);

U.S. Patent No. 4,395,403 (1983);

U.S. Patent No. 4,369,179 (1983);

U.S. Patent No. 4,360,516 (1982);

U.S. Patent No. 4,358,439 (1982);

U.S. Patent No. 4,328,214 (1982);

U.S. Patent No. 4,316,890 (1982);

U.S. Patent No. 4,310,518 (1982);

U.S. Patent No. 4,291,022 (1981);

U.S. Patent No. 4,238,481 (1980);

U.S. Patent No. 4,235,886 (1980);

U.S. Patent No. 4,224,190 (1980);

U.S. Patent No. 4,211,693 (1980);

U.S. Patent No. 4,190,648 (1980);

[0047]

[Formula 9]

U.S. Patent No. 4,146,612 (1979);  
U.S. Patent No. 4,133,782 (1979);  
U.S. Patent No. 5,506,339 (1996);  
U.S. Patent No. 4,261,885 (1981);  
U.S. Patent No. 4,728,638 (1988);  
U.S. Patent No. 4,282,143 (1981);  
U.S. Patent No. 4,215,039 (1980);  
U.S. Patent No. 4,209,426 (1980);  
U.S. Patent No. 4,190,575 (1980);  
EP Patent No. 0 389 180 (1990);  
EP Application No. 0 505 680 (1982);  
EP Application No. 0 083 305 (1982);  
EP Application No. 0 030 920 (1980);  
PCT Application No. WO 88/05052 (1988);  
PCT Application No. WO 90/12811 (1990);  
PCT Application No. WO 97/01579 (1997);  
PCT Application No. WO 91/18016 (1991);  
U.K. Application No. GB 2,095,261 (1981); and  
French Application No. FR 2,522,655 (1983).

[0048]

Although not limited to the example of the somatostatin analog which can form the lactone possession polymer and complex of this invention, the somatostatin analog of the following indicated by the above-mentioned bibliography is contained. : [0049]

[Formula 10]

H-D- $\beta$ -Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
H-D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys- $\beta$ -Nal-NH<sub>2</sub>;  
H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys- $\beta$ -Nal-NH<sub>2</sub>;  
H-D- $\beta$ -Nal-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-NH<sub>2</sub>;  
H-D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-NH<sub>2</sub>;  
H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-OH;  
H-D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-OH;  
H-Gly-Pen-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-OH;  
H-Phe-Pen-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-OH;  
H-Phe-Pen-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-OH;  
H-D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol;  
H-D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
H-D-Trp-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
H-D-Trp-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Trp-NH<sub>2</sub>;  
H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
Ac-D-Phe-Lys\*-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Asp\*-Thr-NH<sub>2</sub>  
(L y s \* と A s p \* との間にアミド結合が形成される)  
Ac-hArg(Et)<sub>2</sub>-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
Ac-D-hArg(Et)<sub>2</sub>-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
Ac-D-hArg(Bu)-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
Ac-D-hArg(Et)<sub>2</sub>-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
Ac-L-hArg(Et)<sub>2</sub>-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
Ac-D-hArg(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;

[0050]

[Formula 11]

Ac-D-hArg(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
Ac-D-hArg(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Phe-NH<sub>2</sub>;  
Ac-D-hArg(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NHEt;  
Ac-L-hArg(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
Ac-D-hArg(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys(Me)-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
Ac-D-hArg(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys(Me)-Thr-Cys-Thr-NHEt;  
Ac-hArg(CH<sub>3</sub>, hexyl)-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
H-hArg(hexyl)<sub>2</sub>-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
Ac-D-hArg(Et)<sub>2</sub>-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NHEt;  
Ac-D-hArg(Et)<sub>2</sub>-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Phe-NH<sub>2</sub>;  
Propionyl-D-hArg(Et)<sub>2</sub>-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys(iPr)-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
Ac-D-β-Nal-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Gly-hArg(Et)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>;  
Ac-D-Lys(iPr)-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
Ac-D-hArg(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-D-hArg(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
Ac-D-hArg(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-D-hArg(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Phe-NH<sub>2</sub>;  
Ac-D-hArg(Et)<sub>2</sub>-D-hArg(Et)<sub>2</sub>-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
Ac-Cys-Lys-Asn-4-Cl-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-D-Cys-NH<sub>2</sub>;  
H-Bmp-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
H-Bmp-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Phe-NH<sub>2</sub>;  
H-Bmp-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-p-Cl-Phe-NH<sub>2</sub>;  
H-Bmp-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-NH<sub>2</sub>;  
H-D-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-β-Nal-NH<sub>2</sub>;  
H-ペンタフルオロD-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
Ac-D-β-Nal-Cys-ペンタフルオロPhe-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
H-D-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-NH<sub>2</sub>;  
H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-NH<sub>2</sub>;  
H-D-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
H-D-p-Cl-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;

[0051]

[Formula 12]

Ac-D-p-Cl-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
H-D-Phe-Cys-β-Nal-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
cyclo(Pro-Phe-D-Trp-N-Me-Lys-Thr-Phe);  
cyclo(Pro-Phe-D-Trp-N-Me-Lys-Thr-Phe);  
cyclo(Pro-Phe-D-Trp-Lys-Thr-N-Me-Phe);  
cyclo(N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe);  
cyclo(Pro-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe);  
cyclo(Pro-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe);  
cyclo(Pro-Phe-L-Trp-Lys-Thr-Phe);  
cyclo(Pro-Phe-D-Trp(F)-Lys-Thr-Phe);  
cyclo(Pro-Phe-Trp(F)-Lys-Thr-Phe);  
cyclo(Pro-Phe-D-Trp-Lys-Ser-Phe);  
cyclo(Pro-Phe-D-Trp-Lys-Thr-p-Cl-Phe);  
cyclo(D-Ala-N-Me-D-Phe-D-Thr-D-Lys-Trp-D-Phe);  
cyclo(D-Ala-N-Me-D-Phe-D-Val-Lys-D-Trp-D-Phe);  
cyclo(D-Ala-N-Me-D-Phe-D-Thr-Lys-D-Trp-D-Phe);  
cyclo(D-Abu-N-Me-D-Phe-D-Val-Lys-D-Trp-D-Tyr);  
cyclo(Pro-Tyr-D-Trp-t-4-AchxAla-Thr-Phe);  
cyclo(Pro-Phe-D-Trp-t-4-AchxAla-Thr-Phe);  
cyclo(N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe);  
cyclo(N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-t-4-AchxAla-Thr-Phe);  
cyclo(Pro-Tyr-D-Trp-4-Amphe-Thr-Phe);  
cyclo(Pro-Phe-D-Trp-4-Amphe-Thr-Phe);  
cyclo(N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-4-Amphe-Thr-Phe);  
cyclo(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba);  
cyclo(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba-Gaba);  
cyclo(Asn-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe);  
cyclo(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO);  
cyclo(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-β-Ala);  
cyclo(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-D-Glu)-OH;  
cyclo(Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe);

[0052]

[Formula 13]

cyclo(Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gly);  
 cyclo(Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba);  
 cyclo(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gly);  
 cyclo(Asn-Phe-Phe-D-Trp(F)-Lys-Thr-Phe-Gaba);  
 cyclo(Asn-Phe-Phe-D-Trp(NO<sub>2</sub>)-Lys-Thr-Phe-Gaba);  
 cyclo(Asn-Phe-Phe-Trp(Br)-Lys-Thr-Phe-Gaba);  
 cyclo(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe(I)-Gaba);  
 cyclo(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Tyr(But)-Gaba);  
 cyclo(Bmp-Lys-Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Pro-Cys)-OH;  
 cyclo(Bmp-Lys-Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Pro-Cys)-OH;  
 cyclo(Bmp-Lys-Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Tpo-Cys)-OH;  
 cyclo(Bmp-Lys-Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-MeLeu-Cys)-OH;  
 cyclo(Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Phe-Gaba);  
 cyclo(Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-D-Phe-Gaba);  
 cyclo(Phe-Phe-D-Trp(5F)-Lys-Thr-Phe-Phe-Gaba);  
 cyclo(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys(Ac)-Thr-Phe-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO);  
 cyclo(Lys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba);  
 cyclo(Lys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba);  
 cyclo(Orn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba);  
 H-Cys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Cys-NH<sub>2</sub>;  
 H-Cys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Ser-Phe-Cys-NH<sub>2</sub>;  
 H-Cys-Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Cys-NH<sub>2</sub>; and  
 H-Cys-Phe-Tyr(I)-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Cys-NH<sub>2</sub>.

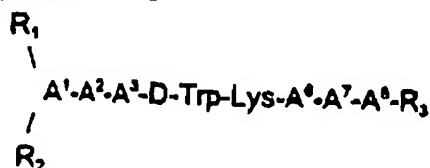
[0053]

JISURURUFIDO association is not displayed, although a disulfide bond is formed between two free thiols (an example, Cys and Pen, or Bmp residue) when they exist in a peptide.

[0054]

Furthermore, the somatostatin agonist of the following formulas is contained. : [0055]

[Formula 14]



[0056]

Inside of a formula : A1 is Ala, Leu, Ile, Val, Nle, Thr, Ser, beta-Nal, beta-Pal, Trp and Phe2, and 4-dichloro. - It is Phe and pentafluoro. - It is D- of Phe, p-X-Phe, or o-X-Phe, or L-isomer, and X is CH<sub>3</sub>, Cl, Br, F, OH, OCH<sub>3</sub>, or NO<sub>2</sub> here.;

A2 is Ala, Leu, Ile, Val, Nle, Phe, beta-Nal, and pyridyl. - They are Ala, Trp2, and 4-dichloro. - It is Phe



and pentafluoro. - It is Phe, o-X-Phe, or p-X-Phe, and X is CH<sub>3</sub>, Cl, Br, F, OH, OCH<sub>3</sub>, or NO<sub>2</sub> here.;  
A3 is pyridyl. - It is Ala, Trp, Phe, beta-Nal, 2, and 4-dichloro. - It is Phe and pentafluoro. - It is Phe, o-X-Phe, or p-X-Phe, and X is CH<sub>3</sub>, Cl, Br, F, OH, OCH<sub>3</sub>, or NO<sub>2</sub> here.;  
A6 is Val, Ala, Leu, Ile, Nle, Thr, Abu, or Ser.;  
A7 is Ala, Leu, Ile, Val, Nle, Phe, beta-Nal, and pyridyl. - They are Ala, Trp2, and 4-dichloro. - It is Phe and pentafluoro. - It is Phe, o-X-Phe, or p-X-Phe, and X is CH<sub>3</sub>, Cl, Br, F, OH, OCH<sub>3</sub>, or NO<sub>2</sub> here.;  
A8 is Ala, Leu, Ile, Val, Nle, Thr, Ser, Phe, beta-Nal, and pyridyl. - They are Ala, Trp2, and 4-dichloro. - It is Phe and pentafluoro. - It is D- of Phe, p-X-Phe, or o-X-Phe, or L-isomer, and X is CH<sub>3</sub>, Cl, Br, F, OH, OCH<sub>3</sub>, or NO<sub>2</sub> here.;  
Each R1 and R2 must not be H, low-grade acyl, or low-grade alkyl independently, and; R3 must not be OH or NH<sub>2</sub>; however at least one of A1 and the A8, and one of A2 and the A7 must be aromatic amino acid, and all of A1, A2, A7, and A8 must not be aromatic amino acid at; pan.

[0057]

The following is contained in the example of the agonist of the shape of a straight chain which can form the lactone possession polymer and complex of this invention. : [0058]

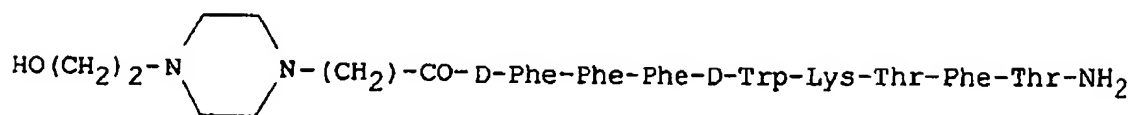
[Formula 15]

H-D-Phe-p-chloro-Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH<sub>2</sub>;  
H-D-Phe-p-NO<sub>2</sub>-Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-NH<sub>2</sub>;  
H-D-Nal-p-chloro-Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-NH<sub>2</sub>;  
H-D-Phe-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH<sub>2</sub>;  
H-D-Phe-Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-NH<sub>2</sub>;  
H-D-Phe-p-chloro-Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-NH<sub>2</sub>; and  
H-D-Phe-Ala-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Ala-β-D-Nal-NH<sub>2</sub>.

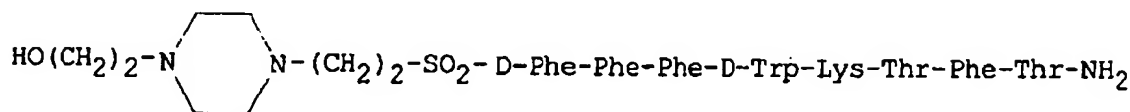
[0059]

If wanted, as opposed to this somatostatin agonist, one or the chemical entity beyond it, for example, a sugar derivative, monochrome or two to Pori-hydroxy C12 alkyl, monochrome, Pori-hydroxy C2-12 acyl group, or a PI \*\* Rajin derivative can be attached to the amino acid of an amino terminal. PCT application WO 88/No. 02756, European Patent application 0 329 Refer to No. 295 and the PCT application WO 94/No. 04752. The example of the somatostatin agonist which contains a chemical replacement radical in an amino terminal is as follows. : [0060]

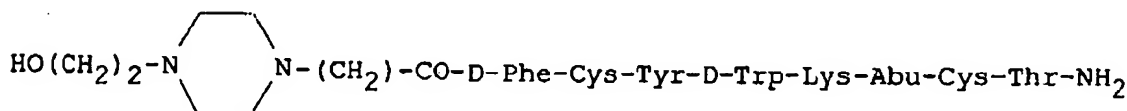
[Formula 16]



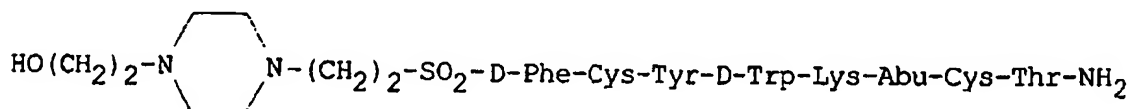
;



;



; and



[0061]

Formation of ion complex is attained by the direct molecule interaction of many components (a remedy agent like a lactone possession polymer and a peptide), and an inorganic base in the suitable solvent which has the pretreated lactone possession polymer, and produces the hydroxycarboxylic acid corresponding to a lactone possession polymer which carried out ring breakage. A lactone possession polymer is dissolved by 2 - 25% (w/v) of density range in a suitable nonprotic solvent. The above-mentioned organic solvent mixes with water, a part, or completeness. An acetone, a tetrahydrofuran, an acetonitrile, ethylene glycol, wood ether, methyl formate, dioxane, etc. are contained in such a solvent. If the water solution of a base like sodium, a potassium or ammonium, calcium, a hydroxide, a carbonate, or a bicarbonate is added and ring breakage of the intact 5 membered-ring lactone is carried out to this polymer solution, the metal salt of corresponding hydroxycarboxylic acid will arise. Generally, the amount of the inorganic base used is equivalent to the amount of the opposite anion of a basic peptide.

[0062]

the metal salt of a hydroxycarboxylic acid polymer, and the mixed liquor of an inorganic base -- agitating -- independent -- or the solution which was compounded with the same organic solvent used in order to melt a peptide, and melted a remedy agent like a peptide in the water of a critical mass is added. The amount of the organic solvent added to aqueous mixed liquor is adjusted so that it may agitate for 1 to 2 hours and a clear solution may be obtained. This solution is settled in ice-cooling water. A vacuum filtration recovers the formed settlings and they carry out a vacuum drying. QTI, the White House, and the nitrogen analysis carried out by NJ determine the peptide content in a constituent.

[0063]

conversion to the implant, the rod, microsphere, or particle of ion complex: the polymer-peptide ion complex of this invention -- the [ PCT international patent application ] -- it is convertible for the implant, a rod, a microsphere, or dosage forms like a particle with which it can inject by the approach by which the publication was related [ WO / 97/No. (these contents are included in this specification by reference) 39738 ].

[0064]

A patient can be medicated with the physic constituent of this invention through the route of administration which this technical field like administration intestinal tract outside, internal use, or partial administration is sufficient as, and is known. Preferably, it is prescribed for the patient in a nasal cavity as powder or suspension, or is prescribed for the patient through a respiratory system as

inhalations. the case where a medicine is prescribed for the patient intestinal tract outside -- it -- isotonicity aqueous intermediation -- or, in nonaqueous nature absorption gel plasticity liquefied polyester which is indicated by U.S. Pat. No. 5,612,052 (these contents are included in this specification by reference), it is desirable that a medicine is prescribed for the patient as a dispersant. The pharmaceutical preparation which comes to contain the particle of this invention may contain the component of requests various again. Other components are contained in a surface active agent, a viscosity modifier, drugs, a cell proliferation modulator, coloring matter, compound drugs, an anti-oxidant, other polymers like a carboxymethyl cellulose, rubber like guar rubber, the wax/oil like castor oil, glycerol, dibutyl phthalate and di-(2-ethylhexyl)phthalate, and a list although not limited to such a component. When used, the component of such a request contains about 0.5% - about 5% preferably 0.1% - about 20% of abbreviation of the whole pharmaceutical preparation.

[0065]

The constituent or pharmaceutical preparation of this invention can be used in order to treat disease or symptoms of the patient who needs it by use known about a remedy agent like the peptide in a constituent known by this contractor. For example, probably, the particle of this invention which comes to contain a somatostatin analog will be useful although the disease or symptoms which can be treated by somatostatin or its analog is treated.

[0066]

The constituent of this invention with which a patient should be medicated, or the effective dose of pharmaceutical preparation is determined by the medical practitioner or veterinarian of charge, and it depends for it on the suitable dosage taken into consideration about a remedy agent, and the amount of the remedy agent in a constituent. Such a dosage is known, or does not conduct an unjust experiment, but \*\* may also be determined by this contractor.

[0067]

The following examples explain this invention and must not be interpreted as restricting the range of this invention.

[0068]

[Example]

Example 1: ring-opening-polymerization: -- composition of 65/35p (dl-lactide-KO-glycolide) started by ERISURINO lactone: DL-lactide (43.8g, 0.3041M), glycolide (17.6g, 0.1517M), ERISURINO lactone (1g, 0.0084M), and 0.2ml of octanoic-acid tin catalysts were added to the reactor to which the mechanical stirrer was attached. The reactor was made into the vacuum, the desiccation argon purified at least 3 times, and, subsequently to the positive pressure of an argon, it maintained. This reactor was dipped in the oil bath kept at about 160 degrees C. The reaction was advanced for about 6 hours. Temperature was lowered to about 100 degrees C after termination of a reaction, and the monomer which made this container the vacuum and remained was removed. The reactor was cooled to the room temperature, it quenched in the liquid N<sub>2</sub>, and polymers were collected. The polymer was further refined by preparing a solution 10% and making it precipitate in cold water. Settlings were collected and it was made to dry under a vacuum. The molecular weight of the polymer determined by GPC analysis is Mn=7250 and Mw=12700.

[0069]

Example 2: ring-opening-polymerization: -- composition of p (dl-lactide) started by isopropylidene RIBONO lactone: The polymerization of DL-lactide (60g, 0.4166M) and the isopropylidene RIBONO lactone (2.35g, 0.0125M) was carried out to the example 1 by the approach of a publication. The molecular weight of the polymer which determined by GPC analysis and was obtained is Mn=5050 and Mw=7980.

[0070]

Example 3: A serial expanding polymerization and consecutive ring opening polymerization: Manufacture of a butyrolactone possession polyethylene-glycol-\*\*-\*\*\*\* (lactide-KO-glycolide) copolymer.

Isocitric acid (Aldrich Chemicals, St. Louis, MO) (2.5g, 0.0143M) and a polyethylene glycol -400 were

mixed to the 3 opening round bottom flask with toluene 50ml. By using Dean Stark equipment, toluene was made to flow back at about 130 degrees C, and the water formed between reactions was removed in azeotropy. Distillation removed toluene completely about 48 hours after, and DL-lactide (30g, 0.2082M) and glycolide (16.1g, 0.1388M) were added with 0.2ml of octanoic-acid tin catalysts, and toluene. The temperature of a reactor was raised to about 160 degrees C, and the polymerization was performed for about 6 hours. The reactor was made into the vacuum at the time of termination of a polymerization, and the monomer of residue was removed.

[0071]

Example 4: They are an expanding polymerization and consecutive ring opening polymerization serially. : Isocitric acid lactone (2.5g, 0.0143M) and a propanediol (1.202g, 0.0157M) were mixed, and it was made to react at about 90 degrees C under reflux benzene. The azeotropy using the Dean-Starck trap removed the water formed. Although this reaction was advanced overnight, distillation removed benzene after that and the viscous liquid was obtained, this is solidified at the time of cooling.

[0072]

The reactor was moved to the desiccation box and octanoic-acid tin 0.2ml / toluene solution added dl-lactide 25.2g and glycolide 7.25g. The desiccation argon purified the reactor and the polymerization was carried out at about 160 degrees C for about 8 hours. Polymers were quenched and collected in the liquid N<sub>2</sub>, and it melted to the acetone, and was made to precipitate in cold water. The vacuum drying of the filtered polymer was carried out at about 40 degrees C. In the decision by GPC, it was Mn=3790 and Mw=7040.

[0073]

5:1Ns of examples Composition of the ion complex of the polymer compounded in the example 4, and Lanreotide (trademark) which uses NaOH as a base: Polymer 1g is melted to an acetone and it is 1N. NaOH It processed by 0.45ml. This solution was agitated for about 20 minutes, and Lanreotide (trademark) (Kinerton, Ltd., Dublin, Ireland; two Cys(es) are combined by disulfide bond here [ :H-beta-D-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub> and here ] where Lanreotide has following formulas) 0.29g melted in an acetone / 2ml of water of 1:1 was added to this polymer solution. The polymer solution was agitated for about 2 hours, and, subsequently was settled in cold water. The vacuum drying of the product was filtered and carried out. The peptide content in the pharmaceutical preparation determined by nitrogen analysis was 17.6%.

[0074]

Example 6: Composition of the ion complex of the polymer compounded in the example 4, and Lanreotide (trademark) which uses NaHCO<sub>3</sub> as a base: Polymer 1g manufactured in the example 4 is melted to an acetone, and it is 1N. NaHCO<sub>3</sub> It processed by 0.45ml. This solution was agitated for about 20 minutes, and Lanreotide(trademark)0.29g melted in an acetone / 2ml of water of 1:1 was added to this polymer solution. The polymer solution was agitated for about 2 hours, and, subsequently was settled in cold water. The vacuum drying of the product was filtered and carried out. The peptide content in the pharmaceutical preparation determined by nitrogen analysis was 17.6%.

[0075]

Example 7: Sample manufactured in the examples 5 and 6 in vivo Trial Separately, the sample from examples 5 and 6 was ground using the mortar and the pestle, and was applied to the sieve using the 125-micron sieve, respectively. 2% A carboxymethyl cellulose, 1% Tween The injection solvent containing 20 (trademark) (Aldrich Chemicals, St. Louis, MO) and a physiological saline was used, and the rat was medicated with the peptide equivalent of 6.75mg per animal. Blood samples were collected with various time intervals, and radioimmunoassay determined the Lanreotide (trademark) level of plasma. The plasma Lanreotide (trademark) level (ng/ml) about two sorts of examined samples is shown in the following table 1.

[0076]

[Table 1]

表 1

時間/サンプル	6 時間	2 日	8 日	1 5 日	2 2 日
実施例 5	$21.7 \pm 4.5$	$30.3 \pm 2.7$	$30.2 \pm 7.5$	$0.8 \pm 0.3$	$0.05 \pm 0.02$
実施例 6	$24.4 \pm 5.2$	$31.4 \pm 5.8$	$20.8 \pm 7.2$	$1.4 \pm 1.2$	$0.141 \pm 0.09$

---

[Translation done.]

\* NOTICES \*

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

CLAIMS

---

[Claim(s)]

[Claim 1] Said polymer which is a polymer which holds a non-polymerization lactone ring, and is chosen from the group which consists of polyester, poly ortho ester, poly phospho ester, polycarbonate, the Pori anhydride, polyphosphazene, those copolymers, and admixture.

[Claim 2] The non-polymerization lactone ring possession polymer according to claim 1 which a non-polymerization lactone ring is in the interior of a polymer chain, or the non-polymerization lactone ring has combined with the end or both ends of a polymer chain.

[Claim 3] The non-polymerization lactone ring possession polymer according to claim 2 whose polymer is polyester.

[Claim 4] The non-polymerization lactone ring possession polymer according to claim 2 whose polymer is poly ortho ester.

[Claim 5] The non-polymerization lactone ring possession polymer according to claim 2 whose polymer is poly phospho ester.

[Claim 6] The non-polymerization lactone ring possession polymer according to claim 2 whose polymer is polycarbonate.

[Claim 7] The non-polymerization lactone ring possession polymer according to claim 2 whose polymer is the Pori anhydride.

[Claim 8] The non-polymerization lactone ring possession polymer according to claim 2 whose polymer is polyphosphazene.

[Claim 9] The non-polymerization lactone ring possession polymer according to claim 3 as which polyester is chosen from the group which it becomes from an l-lactide, dl-lactide, d-lactide, lactic-acid, epsilon-caprolactone, hydroxy caproic-acid, and p-dioxanone and trimethylene carbonate, 1, 5-dioxepane-2-ON, 1, 4-dioxepane-2-ON, glycolide, a glycolic acid, ethylene glycol, a propylene glycol valerolactone, a hydroxy valeric acid and the polymer of butanediol, a copolymer, or admixture.

[Claim 10] The non-polymerization lactone ring possession polymer according to claim 9 which is chosen from the group which polyester becomes from l-lactide, dl-lactide, glycolide, and a polyethylene glycol, and is chosen from the group which a non-polymerization lactone ring becomes from a hydroxy butyrolactone, ERISURINO lactone, isopropylidene RIBONO lactone, isocitric acid lactone, MANNARO lactone, SAKKARO dilactone, and guru KAROJI lactone.

[Claim 11] The non-polymerization lactone ring possession polymer according to claim 4 by which poly ortho ester is obtained from a diketene acetal and a dihydroxy non-polymerization lactone ring possession prepolymer.

[Claim 12] The non-polymerization lactone ring possession polymer according to claim 11 in which a dihydroxy non-polymerization lactone ring possession prepolymer contains the polyester with which it is chosen from the group which it becomes from an l-lactide, dl-lactide, lactic-acid, epsilon-caprolactone, hydroxy caproic-acid, and p-dioxanone and trimethylene carbonate, 1, 5-dioxepane-2-ON, 1, 4-dioxepane-2-ON, glycolide, a glycolic acid, ethylene glycol, a propylene glycol valerolactone, a hydroxy valeric acid and the polymer of butanediol, a copolymer, or admixture

[Claim 13] The non-polymerization lactone ring possession polymer according to claim 5 by which poly phospho ester is obtained from an alkyl (C1-C18) phospho JIKURORI date, a cycloalkyl phospho JIKURORI date or an aryl phospho JIKURORI date, and a dihydroxy non-polymerization lactone ring possession prepolymer.

[Claim 14] The non-polymerization lactone ring possession polymer according to claim 13 in which a dihydroxy non-polymerization lactone ring possession prepolymer contains the polyester with which it is chosen from the group which it becomes from an l-lactide, dl-lactide, lactic-acid, epsilon-caprolactone, hydroxy caproic-acid, and p-dioxanone and trimethylene carbonate, 1, 5-dioxepane-2-ON, 1, 4-dioxepane-2-ON, glycolide, a glycolic acid, ethylene glycol, a propylene glycol valerolactone, a hydroxy valeric acid and the polymer of butanediol, a copolymer, or admixture

[Claim 15] The non-polymerization lactone ring possession polymer according to claim 8 by which polyphosphazene is obtained from Pori (dichloro) phosphazene and an amino butyrolactone.

[Claim 16] The non-polymerization lactone ring possession polymer according to claim 10 from which a non-polymerization lactone ring carries out ring breakage, and has become the alkali-metal salt of the corresponding hydroxycarboxylic acid.

[Claim 17] The non-polymerization lactone ring possession polymer according to claim 16 to which the alkali-metal salt of hydroxycarboxylic acid exists in the interior of a polymer chain.

[Claim 18] Complex which comes to contain the non-polymerization lactone ring possession polymer according to claim 1 compounded with the remedy agent containing at least one cation radical in ion.

[Claim 19] Complex which comes to contain the non-polymerization lactone ring possession polymer according to claim 17 compounded with the remedy agent containing at least one cation radical in ion.

[Claim 20] Complex according to claim 19 chosen from the group which a remedy agent becomes from LHRH, somatostatin, a bombesin/glass fiber reinforced plastics, calcitonin, bradykinin, galanin, MSH and GRF, amylin, tachykinin, secretin, PTH, CGRP, neuro-MEJIN, pTHRP, glucagon, neurotensin, ACTH, PYY(s) and TSH, those analogs, or fragmentation.

[Claim 21] A remedy agent H-beta-D-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub> (two Cys(es) are combined by the disulfide bond here), N-hydroxyethyl piperazinyl-acetyl-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH<sub>2</sub> (two Cys(es) by the disulfide bond here) Or it has joined together, it is N-hydroxyethyl piperazinyl-ethyl sulfonyl-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH<sub>2</sub> (two Cys(es) by the disulfide bond here). Complex according to claim 20 which is a somatostatin analog chosen from the group which consists of having joined together.

[Claim 22] Complex according to claim 20 which is a LHRH analog of the formula whose remedy agent is p-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH<sub>2</sub>.

[Claim 23] Said constituent which is a durability emission constituent which comes to contain complex according to claim 21, and is the gestalt of a particle, a microsphere, or a rod.

[Claim 24] Said constituent which is a durability emission constituent which comes to contain complex according to claim 22, and is the gestalt of a particle, a microsphere, or a rod.

[Claim 25] The physic constituent which comes to contain the durability emission constituent according to claim 23 which has the remedy agent of an effective dose, and the support permitted in pharmaceutical preparation.

[Claim 26] The physic constituent which comes to contain the durability emission constituent according to claim 24 which has the remedy agent of an effective dose, and the support permitted in pharmaceutical preparation.

[Claim 27] Said approach of being the approach of treating or preventing a disease or symptoms, and being the disease or symptoms by which said disease or symptoms may be treated by the remedy agent in a physic constituent including medicating the patient who needs a physic constituent according to claim 25.

[Claim 28] Said approach of being the approach of treating or preventing a disease or symptoms, and being the disease or symptoms by which said disease or symptoms may be treated by the remedy agent in a physic constituent including medicating the patient who needs a physic constituent according to claim 26.

[Claim 29] Said approach by which it is the approach of medicating a recipient with a physic constituent according to claim 25, and said physic constituent is prescribed for the patient taking-orally-wise, pernasality-wise, transpulmonary, or in non-intestinal tract.

[Claim 30] Said approach by which it is the approach of medicating a recipient with a physic constituent according to claim 26, and said physic constituent is prescribed for the patient taking-orally-wise, pernasality-wise, transpulmonary, or in non-intestinal tract.

---

[Translation done.]



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-528602

(P2002-528602A)

(43) 公表日 平成14年9月3日(2002.9.3)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード(参考)
C 0 8 G 63/02		C 0 8 G 63/02	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/14		A 6 1 K 9/14	4 J 0 0 2
9/52		9/52	4 J 0 2 9
47/48		47/48	4 J 0 3 0
C 0 8 G 63/66		C 0 8 G 63/66	4 J 0 3 1
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 39 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-579264(P2000-579264)  
(86) (22) 出願日 平成11年11月2日(1999.11.2)  
(85) 翻訳文提出日 平成13年5月2日(2001.5.2)  
(86) 国際出願番号 P C T / U S 9 9 / 2 5 7 0 6  
(87) 国際公開番号 W O 0 0 / 2 5 8 2 6  
(87) 国際公開日 平成12年5月11日(2000.5.11)  
(31) 優先権主張番号 0 9 / 1 8 4 , 4 1 3  
(32) 優先日 平成10年11月2日(1998.11.2)  
(33) 優先権主張国 米国 (U S)  
(31) 優先権主張番号 6 0 / 1 0 6 , 7 0 8  
(32) 優先日 平成10年11月2日(1998.11.2)  
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 ソシエテ・ドゥ・コンセイユ・ドゥ・ルシ  
エルシュ・エ・ダブリケーション・シャン  
ティフィック・エス・ア・エス  
フランス共和国エフ-75016 パリ, リュ  
ー・デュ・ドクトゥール・ブランシュ 51  
-53  
(72) 発明者 イグナティアス, フランシス・エックス  
アメリカ合衆国マサチューセッツ州01529,  
ミルヴィル, イーグル・ロック・ドライブ  
15  
(74) 代理人 弁理士 社本 一夫 (外5名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ラクトンを保有する吸収性ポリマー

(57) 【要約】

本発明は、非重合ラクトンを含んでなる生物分解性ポリマー、当該ポリマー及び治療薬剤を含んでなる生物分解性組成物、治療薬剤の持続性放出についての当該組成物の使用に関するものであり、ここで当該治療薬剤は、ラクトン保有ポリマーマトリックス上に存在する潜在カルボキシル基と治療薬剤上のカチオン基とのイオン複合を用いてポリマーマトリックス上に可逆的に固定化される。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 非重合ラクトン環を保有するポリマーであって、ポリエステル、ポリオルトエステル、ポリホスホエステル、ポリ炭酸エステル、ポリ無水物及びポリホスファゼン、及びそれらのコポリマー及び混和物からなる群から選択される、前記ポリマー。

【請求項2】 非重合ラクトン環がポリマー鎖の内部にあるか、又は非重合ラクトン環がポリマー鎖の一端又は両端に結合している、請求項1に記載の非重合ラクトン環保有ポリマー。

【請求項3】 ポリマーがポリエステルである、請求項2に記載の非重合ラクトン環保有ポリマー。

【請求項4】 ポリマーがポリオルトエステルである、請求項2に記載の非重合ラクトン環保有ポリマー。

【請求項5】 ポリマーがポリホスホエステルである、請求項2に記載の非重合ラクトン環保有ポリマー。

【請求項6】 ポリマーがポリ炭酸エステルである、請求項2に記載の非重合ラクトン環保有ポリマー。

【請求項7】 ポリマーがポリ無水物である、請求項2に記載の非重合ラクトン環保有ポリマー。

【請求項8】 ポリマーがポリホスファゼンである、請求項2に記載の非重合ラクトン環保有ポリマー。

【請求項9】 ポリエステルが1-ラクチド、d1-ラクチド、d-ラクチド、乳酸、ε-カプロラクトン、ヒドロキシカプロン酸、p-ジオキサノン、トリメチレン炭酸エステル、1,5-ジオキセパン-2-オン、1,4-ジオキセパン-2-オン、グリコリド、グリコール酸、エチレングリコール、プロピレングリコールバレロラクトン、ヒドロキシ吉草酸及びブタンジオールのポリマー、コポリマー又は混和物からなる群から選択される、請求項3に記載の非重合ラクトン環保有ポリマー。

【請求項10】 ポリエステルが1-ラクチド、d1-ラクチド、グリコリド及びポリエチレングリコールからなる群から選択され、非重合ラクトン環がヒ

ドロキシブチロラクトン、エリスリノラクトン、イソプロピリデンリボノラクトン、イソクエン酸ラクトン、マンナロラクトン、サッカロジラクトン及びグルカロジラクトンからなる群から選択される、請求項9に記載の非重合ラクトン環保有ポリマー。

【請求項11】 ポリオルトエステルがジケテンアセタールとジヒドロキシ非重合ラクトン環保有プレポリマーから得られる、請求項4に記載の非重合ラクトン環保有ポリマー。

【請求項12】 ジヒドロキシ非重合ラクトン環保有プレポリマーが1-ラクチド、d1-ラクチド、乳酸、ε-カプロラクトン、ヒドロキシカプロン酸、p-ジオキサノン、トリメチレン炭酸エステル、1,5-ジオキセパン-2-オン、1,4-ジオキセパン-2-オン、グリコリド、グリコール酸、エチレングリコール、プロピレングリコールバレロラクトン、ヒドロキシ吉草酸及びブタンジオールのポリマー、コポリマー又は混和物からなる群から選択されるポリエステルを含む、請求項11に記載の非重合ラクトン環保有ポリマー。

【請求項13】 ポリホスホエステルが(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)アルキルホスホジクロリデート、シクロアルキルホスホジクロリデート又はアリールホスホジクロリデートとジヒドロキシ非重合ラクトン環保有プレポリマーから得られる、請求項5に記載の非重合ラクトン環保有ポリマー。

【請求項14】 ジヒドロキシ非重合ラクトン環保有プレポリマーが1-ラクチド、d1-ラクチド、乳酸、ε-カプロラクトン、ヒドロキシカプロン酸、p-ジオキサノン、トリメチレン炭酸エステル、1,5-ジオキセパン-2-オン、1,4-ジオキセパン-2-オン、グリコリド、グリコール酸、エチレングリコール、プロピレングリコールバレロラクトン、ヒドロキシ吉草酸及びブタンジオールのポリマー、コポリマー又は混和物からなる群から選択されるポリエステルを含有する、請求項13に記載の非重合ラクトン環保有ポリマー。

【請求項15】 ポリホスファゼンがポリ(ジクロロ)ホスファゼンとアミノブチロラクトンから得られる、請求項8に記載の非重合ラクトン環保有ポリマー。

【請求項16】 非重合ラクトン環が開環してその対応するヒドロキシカル

ボン酸のアルカリ金属塩になっている、請求項10に記載の非重合ラクトン環保有ポリマー。

【請求項17】 ヒドロキシカルボン酸のアルカリ金属塩がポリマー鎖の内部に存在する、請求項16に記載の非重合ラクトン環保有ポリマー。

【請求項18】 少なくとも1つのカチオン基を含有する治療薬剤とイオンの複合した、請求項1に記載の非重合ラクトン環保有ポリマーを含んでなる複合体。

【請求項19】 少なくとも1つのカチオン基を含有する治療薬剤とイオンの複合した、請求項17に記載の非重合ラクトン環保有ポリマーを含んでなる複合体。

【請求項20】 治療薬剤がLHRH、ソマトスタチン、ボンベシン/GRP、カルシトニン、ブラジキニン、ガラニン、MSH、GRF、アミリン、タキキニン、セクレチン、PTH、CGRP、ニューロメジン、pTHRP、グルカゴン、ニューロテンシン、ACTH、PYY及びTSH、又はそれらの類似体又はフラグメントからなる群から選択される、請求項19に記載の複合体。

【請求項21】 治療薬剤がH- $\beta$ -D-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>（ここで2つのCysはジスルフィド結合により結合している）、N-ヒドロキシエチルピペラジニル-アセチル-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>（ここで2つのCysはジスルフィド結合により結合している）又はN-ヒドロキシエチルピペラジニル-エチルスルホニル-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>（ここで2つのCysはジスルフィド結合により結合している）からなる群から選択されるソマトスタチン類似体である、請求項20に記載の複合体。

【請求項22】 治療薬剤がp-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH<sub>2</sub>である式のLHRH類似体である、請求項20に記載の複合体。

【請求項23】 請求項21に記載の複合体を含んでなる持続性放出組成物であって、微粒子、ミクロスフェア又は桿状体の形態である、前記組成物。

【請求項24】 請求項22に記載の複合体を含んでなる持続性放出組成物であって、微粒子、ミクロスフェア又は桿状体の形態である、前記組成物。

【請求項25】 有効量の治療薬剤と製剤的に許容される担体を有する、請求項23に記載の持続性放出組成物を含んでなる医薬組成物。

【請求項26】 有効量の治療薬剤と製剤的に許容される担体を有する、請求項24に記載の持続性放出組成物を含んでなる医薬組成物。

【請求項27】 疾患又は病態を治療又は予防する方法であって、請求項25に記載の医薬組成物を必要とする患者へ投与することを含み、前記疾患又は病態が医薬組成物中の治療薬剤により治療され得る疾患又は病態である、前記方法。

【請求項28】 疾患又は病態を治療又は予防する方法であって、請求項26に記載の医薬組成物を必要とする患者へ投与することを含み、前記疾患又は病態が医薬組成物中の治療薬剤により治療され得る疾患又は病態である、前記方法。

【請求項29】 請求項25に記載の医薬組成物をレシピエントへ投与する方法であって、前記医薬組成物が経口的、経鼻的、経肺的、又は非腸管的に投与される、前記方法。

【請求項30】 請求項26に記載の医薬組成物をレシピエントへ投与する方法であって、前記医薬組成物が経口的、経鼻的、経肺的、又は非腸管的に投与される、前記方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 背景技術

本発明は、ラクトンを含んでなる生物分解性ポリマー、当該ポリマー及び治療薬剤を含んでなる生物分解性組成物、治療薬剤の持続性放出についての当該組成物の使用に関するものであり、ここで当該治療薬剤は、ラクトン保有ポリマーマトリックス上に存在する潜在カルボキシル基と治療薬剤上のカチオン基とのイオン複合 (complexation) を用いてポリマーマトリックス上に可逆的に固定化される。

## 【0002】

短い *in vivo* 半減期を有するペプチド及びタンパク質が含まれる種々の治療薬剤に関わる治療に関連した頻回投与法の問題点を克服するために、これら治療薬剤の持続性放出について数多くの技術が評価されている。これら技術の1つに、ポリエステル、ポリ炭酸エステル、ポリ無水物、ポリオルトエステル、ポリホスファゼン、ポリホスホエステルなどのような生物分解性マトリックスのなかに薬物を被包化することがある (米国特許第4,675,189号;米国特許第4,767,628号;米国特許第5,271,945号;WO93/20126号;英国特許第2,145,422号を参照のこと)。治療薬剤を含有する生物分解性微粒子は徐々に放出し、数日又は数ヶ月もの間有効血漿レベルを維持する。治療薬剤の放出は、ポリマーマトリックスに由来する多様な要因、並びに治療薬剤の物理学的特性によって決定されるので、それらを支配する変数を適切に選択することによって放出プロファイルを設計することが可能になる。生物分解性ポリマーマトリックスは、ポリマーの化学的性質に依存した速度で *in vivo* において無毒の代謝物へ分解する。

## 【0003】

しかしながら、そのような生物分解性マトリックスに治療薬剤を被包化するとき遭遇する多くの問題の1つは、ポリマーマトリックスとポリペプチドのような治療薬剤との本質的な不適合性である。この不適合性は、水中油型法として記載される乳化溶媒蒸発法の間に出現するような被包化効率の低下につながるこ

が多い (P. B. O'Donnell and J. W. McGinity in *Advanced Drug Delivery Reviews*, 28(1997), 25-42)。ポリマーマトリックスと治療薬剤との不適合性のもう1つの帰結は、微粒子の内側に相分離領域が形成することである。そのような相分離した不均一系からの治療薬剤の放出は予測不能になる。そのような不適合性を克服する方法の1つは、イオン結合のような可逆性の結合を使用して、ポリマーマトリックスの上に治療薬剤を固定することである。こういったイオン複合体は、米国特許第5, 672, 659号に記載されるように、ポリエステルのカルボキシル官能基と治療薬剤のカチオン基との間で形成される。カルボン酸の官能基がついたポリエステルは、ヒドロキシカルボン酸を「イニシエーター」として使用するラクTONの開環重合により得られたが、ここでは生成するポリエステルの分子量はモノマーに対するヒドロキシカルボン酸の分子比により制御される。ヒドロキシカルボン酸のなかに存在するヒドロキシ基は開環重合に参画し、鎖の両端にヒドロキシ基とカルボキシル基を有するテレケリック (telechelic) ポリマーを産生すると考えられる。しかしながら、イニシエーターのなかにカルボキシル基が存在すると、Zhang et al., *Journal Polymer Science, Polymer Chemistry Ed.* 1994, 32, 2965 により論じられているように、この重合が干渉される場合がある。

#### 【0004】

本発明の教示は上記の文脈に関連する。5員環のラクTONとある種の6員環のラクTON (Johns, D. H. et al., *Ring Opening Polymerization*, edited by K. J. Ivin and T. Saegusa. Elsevier Applied Science Publishers, NY による概説を参照のこと) は熱力学的に安定であり、本発明に記載される通常の重合条件の下では重合しないと考えられる。5員環ラクTON上に存在する活性水素は、この5員環ラクTONに影響を及ぼすことなく他のラクTONの重合を開始させるために利用し得る。従って、イニシエーターとしてヒドロキシカルボン酸を使用する場合のように重合に好ましくない影響を及ぼすことなく、5員環ラクTONをそのまま取込ませることが可能になる。これら5員環ラクTONを選択的に利用して、イオン複合化又は共有コンジュゲーションのいずれかによりポリペプチドのような治療薬を固定することが可能になる。

## 【0005】

Hashimoto et al., は、ジラクトン上に存在するジヒドロキシ基とジイソシアネートとの反応によりグルカロジラクトン及びマンナロジラクトンを含有するポリウレタンを合成することを述べている (Journal of Polymer Science: Part A, Polymer Chemistry 1995, 33, 1495)。しかしながら、そのようなモノマーは、ポリエステル、ポリオルトエステル、ポリホスファゼン、ポリ炭酸エステル、ポリ無水物、ポリホスホエステルなどの合成に使用されたことがない。

## 【0006】

## 発明の要約

1つの側面では、本発明は非重合ラクトン環を保有するポリマーに向けられていて、ここでポリマーは、ポリエステル、ポリオルトエステル、ポリホスホエステル、ポリ炭酸エステル、ポリ無水物及びポリホスファゼン、及びそれらのコポリマー及び混和物からなる群から選択される。非重合ラクトン環保有ポリマーを製造するために使用されるラクトン環の出発材料に依存して、非重合ラクトン環保有ポリマーには1つ又は多数のラクトン環が存在し得る。このことは以下にさらに詳しく述べる。

## 【0007】

すぐ上に記載した非重合ラクトン環保有ポリマーは、ポリマー鎖の内部に非重合ラクトン環を有し得るか、又は非重合ラクトンはポリマー鎖の一端又は両端に結合し得る。

## 【0008】

好ましい非重合ラクトン環保有ポリマーでは、ポリマーがポリエステルである。直前に述べたポリマーの好ましい態様では、ポリエステルが1-ラクチド、d 1-ラクチド、d-ラクチド、乳酸、ε-カプロラクトン、ヒドロキシカプロン酸、p-ジオキサノン、トリメチレン炭酸エステル、1, 5-ジオキセパン-2-オン、1, 4-ジオキセパン-2-オン、グリコリド、グリコール酸、エチレングリコール、プロピレングリコールバレロラクトン、ヒドロキシ吉草酸及びブタンジオールのポリマー、コポリマー又は混和物からなる群から選択される。より好ましい態様では、ポリエステルが1-ラクチド、d 1-ラクチド、グリコリ



ド及びポリエチレングリコールからなる群から選択され、非重合ラクトン環がヒドロキシブチロラクトン、エリスリノラクトン、イソプロピリデンリボノラクトン、イソクエン酸ラクトン、マンナロラクトン、サッカロジラクトン及びグルカロジラクトンからなる群から選択される。

【0009】

非重合ラクトン環を保有するもう1つの好ましいポリマーでは、ポリマーがポリオルトエステルである。直前に述べたポリマーの好ましい態様では、ポリオルトエステルがジケテンアセタールとジヒドロキシ非重合ラクトン保有プレポリマーから得られる。直前に述べたポリマーの好ましい態様では、ジヒドロキシ非重合ラクトン保有プレポリマーが1-ラクチド、d1-ラクチド、乳酸、ε-カプロラクトン、ヒドロキシカプロン酸、p-ジオキサノン、トリメチレン炭酸エステル、1,5-ジオキセパン-2-オン、1,4-ジオキセパン-2-オン、グリコリド、グリコール酸、エチレングリコール、プロピレングリコールバレロラクトン、ヒドロキシ吉草酸及びブタンジオールのポリマー、コポリマー又は混和物からなる群から選択されるポリエステルを含む。

【0010】

非重合ラクトン環を保有するもう1つの好ましいポリマーでは、ポリマーがポリホスホエステルである。直前に述べたポリマーの好ましい態様では、ポリホスホエステルが(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)アルキルホスホジクロリデート、シクロアルキルホスホジクロリデート又はアリールホスホジクロリデートとジヒドロキシ非重合ラクトン保有プレポリマーから得られる。直前に述べたポリマーの好ましい態様では、ジヒドロキシ非重合ラクトン保有プレポリマーが1-ラクチド、d1-ラクチド、乳酸、ε-カプロラクトン、ヒドロキシカプロン酸、p-ジオキサノン、トリメチレン炭酸エステル、1,5-ジオキセパン-2-オン、1,4-ジオキセパン-2-オン、グリコリド、グリコール酸、エチレングリコール、プロピレングリコールバレロラクトン、ヒドロキシ吉草酸及びブタンジオールのポリマー、コポリマー又は混和物からなる群から選択される。

【0011】

非重合ラクトン環を保有するもう1つの好ましいポリマーでは、ポリマーがポ

リ炭酸エステルである。

非重合ラクトン環を保有するもう1つの好ましいポリマーでは、ポリマーがポリ無水物である。

【0012】

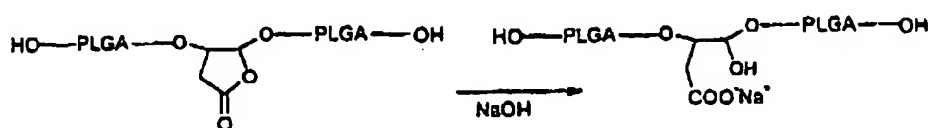
非重合ラクトン環を保有するもう1つの好ましいポリマーでは、ポリマーがポリホスファゼンである。直前に述べたポリマーの好ましい態様では、ポリホスファゼンがポリ（ジクロロ）ホスファゼンとアミノブチロラクトンから得られる。

【0013】

もう1つの側面では、本発明は非重合ラクトン環を保有するポリマーに向けられていて、ここでポリマーはポリエステルであり、非重合ラクトンは開環してその対応するヒドロキシカルボン酸のアルカリ金属塩になっている。例えば、以下のスキームは、非重合ラクトン保有ポリマーがラクトン環の開環の前後で本発明の環を保有することを示すが、本発明のこの側面の目的であるのはこの開環した生成物である。

【0014】

【化1】



【0015】

直前に述べたポリマーの好ましい態様では、ポリエステルがL-ラクチド、D-ラクチド、D-ラクチド、乳酸、ε-カプロラクトン、ヒドロキシカプロン酸、p-ジオキサノン、トリメチレン炭酸エステル、1,5-ジオキセパン-2-オン、1,4-ジオキセパン-2-オン、グリコリド、グリコール酸、エチレングリコール、プロピレングリコールバレロラクトン、ヒドロキシ吉草酸及びブタンジオールのポリマー、コポリマー又は混和物からなる群から選択される。より好ましい態様では、ポリエステルがL-ラクチド、D-ラクチド、グリコリド及びポリエチレングリコールからなる群から選択され、ヒドロキシカルボン酸が

ヒドロキシブチロラクトン、エリスリノラクトン、イソプロピリデンリボノラクトン、イソクエン酸ラクトン、マンナロラクトン、サッカロジラクトン及びグルカロジラクトンからなる群から選択される非重合ラクトン環の開環生成物に対応する。直前に述べたポリマーの最も好ましい態様では、ヒドロキシカルボン酸のアルカリ金属塩がポリマー鎖の内部に存在する。

【0016】

さらにもう1つの側面では、本発明は、少なくとも1つのカチオン基を含有する治療薬剤とイオンの複合した非重合ラクトン環保有ポリマーを含んでなる複合体を提供し、ここでポリマーは、ポリエステル、ポリオルトエステル、ポリホスホエステル、ポリ炭酸エステル、ポリ無水物及びポリホスファゼン、及びそれらのコポリマー及び混和物からなる群から選択される。直前に述べた複合体の最も好ましい態様では、非重合ラクトン環を保有するポリマーのポリマー部分がポリエステルであり、非重合ラクトン環は開環してその対応するヒドロキシカルボン酸のアルカリ金属塩になり、少なくとも1つのカチオン基を含有する治療薬剤とイオンの複合している。直前に述べたポリマーの最も好ましい態様では、ポリエステルがL-ラクチド、D-ラクチド、D-ラクチド、乳酸、ε-カプロラクトン、ヒドロキシカプロン酸、p-ジオキサノン、トリメチレン炭酸エステル、1,5-ジオキセパン-2-オン、1,4-ジオキセパン-2-オン、グリコリド、グリコール酸、エチレングリコール、プロピレングリコールバレロラクトン、ヒドロキシ吉草酸及びブタンジオールのポリマー、コポリマー又は混和物からなる群から選択される。より好ましい態様では、ポリエステルがL-ラクチド、D-ラクチド、グリコリド及びポリエチレングリコールからなる群から選択され、ヒドロキシカルボン酸がヒドロキシブチロラクトン、エリスリノラクトン、イソプロピリデンリボノラクトン、イソクエン酸ラクトン、マンナロラクトン、サッカロジラクトン及びグルカロジラクトンからなる群から選択される非重合ラクトン環の開環生成物に対応する。上述のポリマーの最も好ましい態様では、ヒドロキシカルボン酸のアルカリ金属塩がポリマー鎖の内部に存在している。上述の複合体のさらに好ましい態様では、治療薬剤がLHRH、ソマトスタチン、ボンベシン/GRP、カルシトニン、ブラジキニン、ガラニン、MSH、GRF、アミ

リン、タキキニン、セクレチン、PTH、CGRP、ニューロメジン、pTHR P、グルカゴン、ニューロテンシン、ACTH、PYY及びTSH、又はそれらの類似体又はフラグメントからなる群から選択される。上述の複合体のさらにより好ましい態様では、治療薬剤がH- $\beta$ -D-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>（ここで2つのCysはジスルフィド結合により結合している）、N-ヒドロキシエチルピペラジニル-アセチル-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>（ここで2つのCysはジスルフィド結合により結合している）又はN-ヒドロキシエチルピペラジニル-エチルスルホニル-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>（ここで2つのCysはジスルフィド結合により結合している）からなる群から選択されるソマトスタチン類似体であるか、又は治療薬剤がp-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH<sub>2</sub>である式のLHRH類似体である。

#### 【0017】

さらにもう1つの側面では、本発明は上記複合体のいずれか1つを含んでなる持続性放出組成物を提供し、ここで持続性放出組成物は微粒子、ミクロスフェア又は桿状体（rod）の形態である。

#### 【0018】

さらなる側面では、本発明は、治療薬剤の有効量を有する上記の複合体又は持続性放出組成物のいずれか1つと製剤的に許容される担体を含んでなる医薬組成物を提供する。

#### 【0019】

またさらなる側面では、本発明は疾患又は病態を治療又は予防する方法を提供し、前記方法は上記医薬組成物のいずれかをそれを必要とする患者へ投与することを含み、ここで前記疾患又は病態は医薬組成物中の治療薬剤により治療される疾患又は病態である。

#### 【0020】

なおさらなる側面では、本発明は上記の複合体又は医薬組成物のいずれかをレ

シビエントへ投与する方法を提供し、ここで前記医薬組成物又は複合体は経口的、経鼻的、経肺的、又は非腸管的に投与される。

#### 【0021】

本明細書で使用される「ペプチド」という用語には、オリゴペプチド、ポリペプチド及びタンパク質が含まれる。

「治療薬剤」という用語には、それを必要とする患者の疾患又は病態を治療するために使用され得る任意の化学成分が含まれるので、従ってペプチドも含まれる。好ましくは、治療薬剤はカチオン部分を含有するか又はカチオン部分により修飾され得るが、このカチオン部分は本発明のポリマーと複合体を形成するために使用し得る。

#### 【0022】

本発明のポリマーは、一般的には、生物学的環境において不活性の副生成物へ分解される生物分解性の薬剤であり、治療薬剤と複合して治療薬剤の持続性放出製剤を製造するために使用される。この複合体は、製剂的に許容される担体を場合により含んでなるミクロスフェア、微粒子又は桿状体のような、様々な製剂的に許容される組成物へ形成し得るが、1日から30日に及ぶ時間にわたり治療薬剤をそのレシビエントへ持続的にデリバリーすることを提供するために一般に使用される。

#### 【0023】

##### 発明の詳細な説明

本発明のラクトン保有生物分解性ポリマーは、前決定された組成及び分子量を有する鎖を形成するための構成モノマー及びコモノマーの選択により、制御された加水分解性を提供する所望の化学反応性を有し、ペプチドのようなカチオン基を有する治療薬剤に対して最大の結合能力を示すように設計されている。本発明のラクトン保有生物分解性ポリマーは、ポリエステル、ポリオルトエステル、ポリホスホエステル、ポリ炭酸エステル、ポリ無水物、ポリホスファゼン、ポリシユウ酸塩、ポリアミノ酸、ポリヒドロキシアルカノエート、ポリエチレングリコール、及びそれらのコポリマー及び混和物からなる群から選択されるポリマーを含み、ここで上述のポリマーは、ポリマー、プレポリマー又はコポリマーとして

存在し得る以下のもののうち1種又はそれ以上を含有し得る：l-ラクチド、d-ラクチド、 $\epsilon$ -カプロラクトン、p-ジオキサノン、トリメチレン炭酸エステル、1,5-ジオキセパン-2-オン、1,4-ジオキセパン-2-オン、グリコリド、エチレングリコール、プロピレングリコール及び/又はブタンジオール。

【0024】

本発明の組成物を製造するために利用される合成戦略は以下を含む：ラクトン保有ポリマーの合成；このラクトン保有ポリマーとペプチドのような生物活性薬剤とのイオン複合体の合成；及びin vivo で治療薬剤を徐々に放出し得るインプラント、桿状体、ミクロスフェア又は微粒子へこのイオン複合体を変換すること。

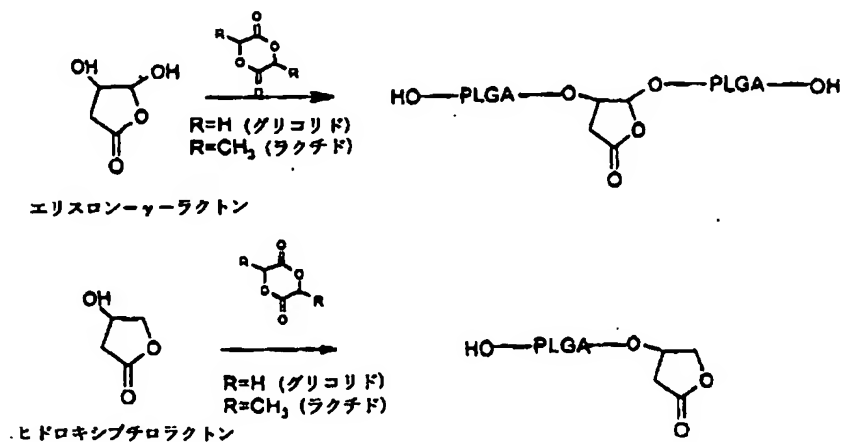
【0025】

ラクトン保有ポリエステルの合成：ラクトン保有ポリエステルは、ブチロラクトンのような非重合ラクトン上に存在するヒドロキシ又はアミノ基を使用する開環重合により合成し得る。少なくとも1つ又はそれ以上の活性水素含有化合物を有する非重合5員ラクトンの例には、限定しないが、ヒドロキシブチロラクトン、アミノブチロラクトン、イソプロピリデンリボノラクトン、マンナロジラクトン、サッカロジラクトン、エリスリノラクトンなどが含まれる。上記の非重合ラクトン中の官能基は、グリコリド、ラクチド、カプロラクトン、バレロラクトン、環状炭酸エステル、環状無水物、シュウ酸塩などのモノマー又はモノマー混合物の開環重合を調節するために使用し得る。

【0026】

【化2】

## スキーム1



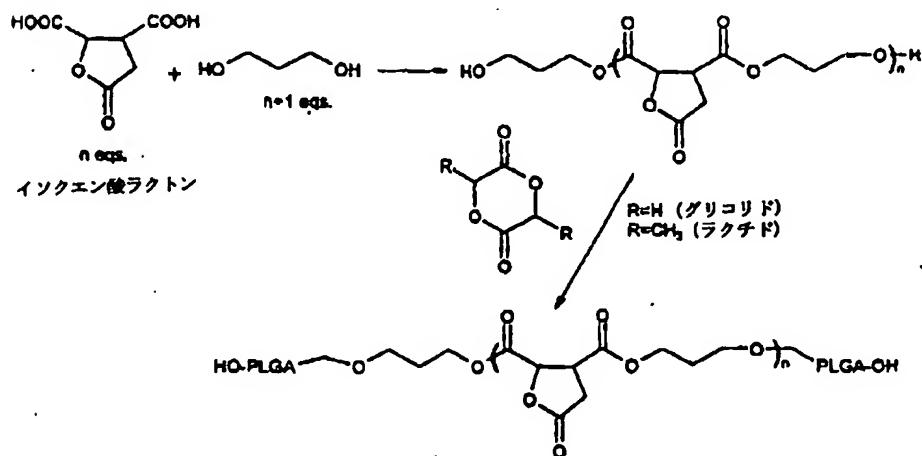
## 【0027】

非重合ラクトン環含有 ( $\alpha$ ,  $\omega$ ) ジヒドロキシオリゴエステルを得るには、非重合5員ラクトン上に存在する好適な量のジカルボン酸とジオールとの逐次伸長重合も利用し得る。オリゴエステル上のジヒドロキシ官能基は、ポリマー鎖を成長させ、非重合ラクトン環を含有する高分子量ポリエステルを生成するために使用し得る。

## 【0028】

## 【化3】

## スキーム2



## 【0029】

鎖イニシエーターとしての非重合ラクトン上に存在する前決定された濃度のヒドロキシ又はアミノ基の存在下で開環重合するラクトン又はラクトン混合物、及び触媒量の有機金属触媒、例えば $\delta$ 1-ラクチド、グリコリド及びヒドロキシブチロラクトンの混合物を、酸素フリーで窒素が充満した乾燥ボックス内のガラス反応器へ秤量して入れる。オクタン酸スズ触媒をトルエン溶液として加える。真空にしてトルエンを除去し、反応器を乾燥アルゴンで充満させ、アルゴンの陽圧に放置する。この反応器を重合に適した120~200℃の温度で油浴に数時間浸す。反応完了時に真空とし、残ったモノマーを除去する。反応器を室温まで冷やし、生成物を回収する。得られたポリマーを、アセトンに溶かして10倍過剰の冷水に沈澱させることによってさらに精製する。沈澱したポリマーを濾過により回収する。生成物を35℃で真空乾燥する。

#### 【0030】

非重合ラクトン環を含有する( $\alpha$ ,  $\omega$ )-ジヒドロキシ末端オリゴエステルを導く逐次伸長 (step growth) 重合は、適量のジカルボン酸機能化ラクトンとジオールを、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシートリス (ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩のようなペプチド化学に使用されるカップリング剤の存在下に室温で反応させるか、又は高温で反応させることによって実施され、この反応で形成される水はベンゼン、トルエンのような好適な有機溶媒との共沸化か又はN<sub>2</sub>気流下で除去される。

#### 【0031】

最も単純で、最も揮発性のあるカルボン酸機能化5員ラクトンはイソクエン酸ラクトン、in vivoで代謝され得るクレブス酸である。ジオールの例には、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタンジオールのような単純ジオール、及びポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリカプロラクトン、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリ無水物、ポリオルトエステルのような( $\alpha$ ,  $\omega$ )-ジヒドロキシ末端オリゴマー又はポリマー、又はそれらのコポリマ



ーが含まれる。あるいは、ジオールは非重合5員ラク톤を含有する場合があります、これはジカルボン酸とともに重縮合され得る。非重合ラク톤保有ジオールの例には、限定しないが、マンナロラクトン、エリスリノラクトンなどが含まれる。アジピン酸、マレイン酸、フマル酸、グルタル酸、酒石酸などのようなジカルボン酸を重縮合に使用してもよい。重縮合は、当技術分野で知られているカルボジイミド、ベンゾトリアゾール、チオニルクロリドのような触媒の存在下で、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシドなどのような有機溶媒において所望により実行され得る。

#### 【0032】

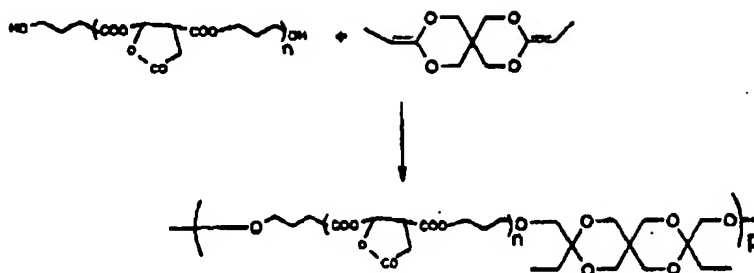
逐次伸長重合の生成物は粘稠な液体として得られる場合があります、これはその親水性-親油性バランス（HLB値）によっては、水との接触時にゲル化する。それは、反応を完全にすることか、又は所望の特質を得るために混合物としてか又は単独に使用される、ラクチド、グリコリド、環状炭酸エステル、環状無水物などの開環重合によりポリマー部分を付けることのいずれかにより、不定形の粉末として得られる場合もある。最終ポリマーの分子量は、モノマーに対するプレポリマーの適量を選択することによって制御し得る。ポリマー組成物はまた、モノマーとポリマー分子量の適切な選択により治療薬剤の所望される放出プロフィールについて設計することが可能である。

#### 【0033】

ポリオルトエステルを含んでなる本発明のラク톤保有ポリマーの合成は、以下のスキームと実質的には Biomaterials, 19 (1998), 791-800（この内容は参照により本明細書に組込まれている）に教示される方法により実現し得る。

#### 【0034】

#### 【化4】

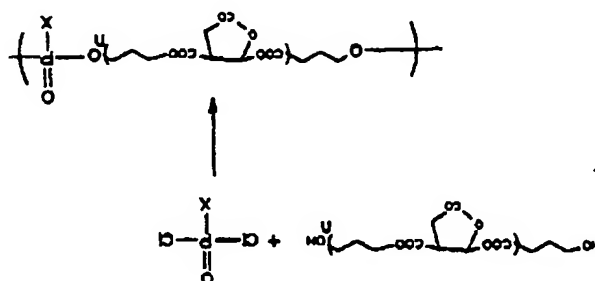


## 【0035】

ポリホスホエステルを含んでなるラクトン保有ポリマーの合成は、以下に記載される反応スキームと実質的には米国特許第5,256,765号（この内容は参照により本明細書に組込まれている）に記載の方法により達成し得るが、そこで記載されているポリマーの代わりにラクトン保有ポリマーを使用する。

## 【0036】

## 【化5】

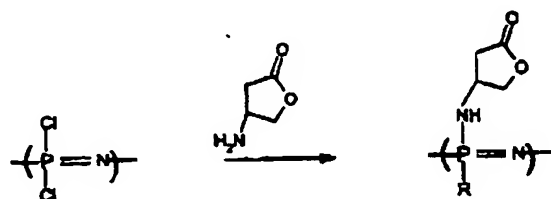


## 【0037】

ポリホスファゼンを含んでなるラクトン保有ポリマーは、ポリ（ジクロロホスファゼン）とアミノブチロラクトンとの反応、実質的には Chapter 9 of the Handbook of Biodegradable Polymers, edited by A. J. Domb, J. Kost and D. M. Wiseman, Hardwood Academic Publishers（この内容は参照により本明細書に組込まれている）に記載の方法により合成し得るが、そこで記載されているポリマーの代わりにラクトン保有ポリマーを使用する。

## 【0038】

## 【化6】



## 【0039】

ポリマーの分子量決定はゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) によりなされる。このシステムには、Waters 6000A 溶媒デリバリーシステム (Waters Corporation, 26 Maple St., ミルフォード、MA 01757)、Dynamax Model AI-3 自動注入器 (Ranin, Woburn, MA)、Eppendorf CH-460 カラムヒーター (マジソン、WI) を使用して一定温度に保たれた Jordi Gel DVB 混合床 (50 x 1 cm) カラム (Jordi Associates, ベリンガム、MA)、Shimadzu RID-6A 検出器 (コロンビア、MD) が含まれる。Viscotek Data Manager DM-400 及び Viscotek Trisec Software (Viscotek Corporation, ヒューストン、TX) を使用してデータを得る。分子量は、Polysciences, Inc., ウォリントン、PA から購入したポリスチレン分子標準品を用いて作成した較正曲線と比較して算定する。

## 【0040】

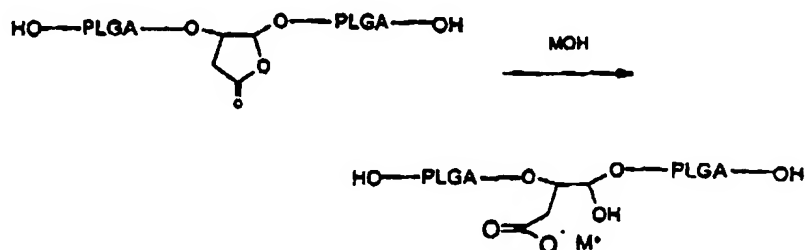
ラクトン保有ポリマーとカチオン性治療薬剤からのポリマー／ペプチドイオン複合体の合成：

上記ラクトン保有ポリマーはいずれもカチオン部分を有するペプチドのような治療薬剤とのイオン複合体を製造するために使用し得る。上記ポリマーに存在するラクトン環は、アルカリ水酸化物により開環されて対応するヒドロキシカルボン酸のアルカリ金属塩を形成し得る。γ-ヒドロキシカルボン酸の場合、γ-ヒドロキシカルボン酸は熱力学的により好ましいγ-ラクトンへいつでも復帰することが知られている。従って、潜在的なラクトン形にカルボキシル基が存在して

もポリマー内部の酸性マイクロ環境を強めるわけではない。フリーの酸性基はポリエステルとポリペプチドの両方の分解を促進する方へ作用し得る。

【0041】

【化7】



【0042】

本発明のラクトン保有ポリマーと複合体を形成し得る生理学的に活性なペプチドの例には、黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH、性腺刺激ホルモン放出ホルモン又はGn-RHとも言われる）、インスリン、ソマトスタチン、ソマトスタチン誘導体（Sandostatin（登録商標）；米国特許第4,087,390号、4,093,574号、4,100,117号及び4,253,998号を参照のこと；Lanreotide（登録商標）；米国特許第4,853,371号を参照のこと）、成長ホルモン（GH）、成長ホルモン放出ホルモン（GH-RH）、プロラクチン、エリスロポエチン（EPO）、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、ACTH誘導体（例、エビラチド）、メラニン細胞刺激ホルモン（MSH）、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（構造式（Pyr）Glu-His-ProNH<sub>2</sub>と表され、以後TRHとする）、及びその塩及び誘導体（日本特許公開第121273/1975号及び116465/1977号を参照のこと）、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、バソプレッシン、バソプレッシン誘導体（デスモプレッシン、Folia Endocrinologica Japonica, Vol. 54, No. 5, pp. 676-691 (1978)を参照のこと）、オキシトシン、カルシトニン、グルカゴン、ガストリン、セクレチン、パンクレオジミン、コレシストキニン、アンジオテンシン、ヒト胎盤ラクトゲン、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（HCG）、エンケファリン、エン

ケファリン誘導体（米国特許第4, 277, 394号及びヨーロッパ特許公開第31567号を参照のこと）、エンドルフィン、キオトルフィン、インターフェロン（例えば、 $\alpha$ -、 $\beta$ -及び $\gamma$ -インターフェロン）、インターロイキン（例えば、インターロイキン1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11及び12）、タフトシン、チモポエチン、チモシン、チモスチムリン、胸腺体液性因子（THF）、血液胸腺因子（FTS）及びその誘導体（米国特許第4, 229, 438号を参照のこと）、腫瘍壊死因子（TNF）、コロニー刺激因子（例、CSF、GCSF、GMCSF、MCSF）、モチリン、ダイノルフィン、ボンベシン、ニューロテンシン、セルレイン、ブラジキニン、心房性ナトリウム利尿因子、神経成長因子（NGF）、細胞増殖因子（例、EGF、TGF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 、PDGF、酸性FGF、塩基性FGF）、神経栄養因子（例、NT-3、NT-4、CNTF、GDNF、BDNF）及びエンドセリン拮抗ペプチド及びその類似体（ヨーロッパ特許公開第436189号、457195号及び496452号、及び日本特許公開第94692/1991及び130299/1991号を参照のこと）、インスリン受容体、インスリン様増殖因子（IGF）-1受容体、IGF-2受容体、トランスフェリン受容体、上皮増殖因子受容体、低密度リポタンパク質（LDL）受容体、マクロファージスカベンジャー受容体、GLUT-4トランスポーター、成長ホルモン受容体及びレプチン受容体、及びそれらの類似体（誘導体）の内在化を阻害する活性を有する主要組織適合性クラスI抗原複合体の $\alpha$ 1ドメイン由来タンパク質（Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 91, 9086-9090 (1994) and vol. 94, 11692-11697 (1997))、さらに上記のフラグメント又は誘導体が含まれる。

#### 【0043】

生理活性ペプチドが塩である場合、この塩には製剤的に許容される塩が含まれる。塩の例は、生理活性ペプチドがアミノ基のような塩基性の基を有する場合、無機酸（例、塩酸、硫酸、硝酸及びホウ酸）と形成される塩、又は有機酸（炭酸、重炭酸、コハク酸、酢酸、プロピオン酸及びトリフルオロ酢酸）と形成される塩である。

## 【0044】

本発明のラクトン保有ポリマーと複合体を形成し得る特定のLHRH類似体の例には、トリプトレリン (p-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH<sub>2</sub>)、ブセレリン ([D-Ser(t-Bu)<sup>6</sup>, des-Gly-NH<sub>2</sub><sup>10</sup>] -LHRH (1-9) NHEt)、デスロレリン ([D-Trp<sup>6</sup>, des-Gly-NH<sub>2</sub><sup>10</sup>] -LHRH (1-9) NHEt)、フェルチレリン ([des-Gly-NH<sub>2</sub><sup>10</sup>] -LHRH (1-9) NHEt)、ゴスレリン ([D-Ser(t-Bu)<sup>6</sup>, Azgly<sup>10</sup>] -LHRH)、ヒストレリン ([D-His(Bzl)<sup>6</sup>, des-Gly-NH<sub>2</sub><sup>10</sup>] -LHRH (1-9) NHEt)、ロイプロレリン ([D-Leu<sup>6</sup>, des-Gly-NH<sub>2</sub><sup>10</sup>] -LHRH (1-9) NHEt)、ルトレリン ([D-Trp<sup>6</sup>, MeLeu<sup>7</sup>, des-Gly-NH<sub>2</sub><sup>10</sup>] -LHRH (1-9) NHEt)、ナファレリン ([D-Nal<sup>6</sup>] -LHRH)、及びそれらの製剤的に許容される塩が含まれる。

## 【0045】

本発明のラクトン保有ポリマーと複合体を形成し得る好ましいソマトスタチン類似体には以下に示す公表文献 (いずれも参照により本明細書に組込まれている) に特に引用されているもの又は式により網羅されるものが含まれる:

## 【0046】

## 【化8】

Van Binst, G. et al. *Peptide Research* 5:8 (1992);  
Horvath, A. et al. Abstract, "Conformations of Somatostatin Analogs Having  
Antitumor Activity", 22nd European peptide Symposium, September 13-19,  
1992, Interlaken, Switzerland;  
PCT Application WO 91/09056 (1991);  
EP Application 0 363 689 A2 (1990);  
U.S. Patent No. 4,904,642 (1990);  
U.S. Patent No. 4,871,717 (1989);  
U.S. Patent No. 4,853,371 (1989);  
U.S. Patent No. 4,725,577 (1988);  
U.S. Patent No. 4,684,620 (1987);  
U.S. Patent No. 4,650,787 (1987);  
U.S. Patent No. 4,603,120 (1986);  
U.S. Patent No. 4,585,755 (1986);  
EP Application 0 203 031 A2 (1986);  
U.S. Patent No. 4,522,813 (1985);  
U.S. Patent No. 4,486,415 (1984);  
U.S. Patent No. 4,485,101 (1984);  
U.S. Patent No. 4,435,385 (1984);  
U.S. Patent No. 4,395,403 (1983);  
U.S. Patent No. 4,369,179 (1983);  
U.S. Patent No. 4,360,516 (1982);  
U.S. Patent No. 4,358,439 (1982);  
U.S. Patent No. 4,328,214 (1982);  
U.S. Patent No. 4,316,890 (1982);  
U.S. Patent No. 4,310,518 (1982);  
U.S. Patent No. 4,291,022 (1981);  
U.S. Patent No. 4,238,481 (1980);  
U.S. Patent No. 4,235,886 (1980);  
U.S. Patent No. 4,224,190 (1980);  
U.S. Patent No. 4,211,693 (1980);  
U.S. Patent No. 4,190,648 (1980);

【0047】

【化9】

U.S. Patent No. 4,146,612 (1979);  
U.S. Patent No. 4,133,782 (1979);  
U.S. Patent No. 5,506,339 (1996);  
U.S. Patent No. 4,261,885 (1981);  
U.S. Patent No. 4,728,638 (1988);  
U.S. Patent No. 4,282,143 (1981);  
U.S. Patent No. 4,215,039 (1980);  
U.S. Patent No. 4,209,426 (1980);  
U.S. Patent No. 4,190,575 (1980);  
EP Patent No. 0 389 180 (1990);  
EP Application No. 0 505 680 (1982);  
EP Application No. 0 083 305 (1982);  
EP Application No. 0 030 820 (1980);  
PCT Application No. WO 88/05052 (1988);  
PCT Application No. WO 90/12811 (1990);  
PCT Application No. WO 97/01579 (1997);  
PCT Application No. WO 91/18016 (1991);  
U.K. Application No. GB 2,095,261 (1981); and  
French Application No. FR 2,522,655 (1983).

## 【0048】

本発明のラクトン保有ポリマーと複合体を形成し得るソマトスタチン類似体の例には、限定しないが、上記引用文献に開示された以下のソマトスタチン類似体が含まれる：

## 【0049】

## 【化10】



H-D- $\beta$ -Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
 H-D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys- $\beta$ -Nal-NH<sub>2</sub>;  
 H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys- $\beta$ -Nal-NH<sub>2</sub>;  
 H-D- $\beta$ -Nal-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
 H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-NH<sub>2</sub>;  
 H-D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-NH<sub>2</sub>;  
 H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-OH;  
 H-D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-OH;  
 H-Gly-Pen-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-OH;  
 H-Phe-Pen-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-OH;  
 H-Phe-Pen-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Pen-Thr-OH;  
 H-D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol;  
 H-D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
 H-D-Trp-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
 H-D-Trp-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
 H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
 H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Trp-NH<sub>2</sub>;  
 H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
 Ac-D-Phe-Lys<sup>\*</sup>-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Asp<sup>\*</sup>-Thr-NH<sub>2</sub>  
 (Lys<sup>\*</sup>とAsp<sup>\*</sup>との間にアミド結合が形成される)  
 Ac-hArg(Et)<sub>2</sub>-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
 Ac-D-hArg(Et)<sub>2</sub>-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
 Ac-D-hArg(Bu)-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
 Ac-D-hArg(Et)<sub>2</sub>-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
 Ac-L-hArg(Et)<sub>2</sub>-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
 Ac-D-hArg(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;

【0050】

【化11】

Ac-D-hArg(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
 Ac-D-hArg(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Phe-NH<sub>2</sub>;  
 Ac-D-hArg(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NHEt;  
 Ac-L-hArg(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
 Ac-D-hArg(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys(Me)-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
 Ac-D-hArg(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys(Me)-Thr-Cys-Thr-NHEt;  
 Ac-hArg(CH<sub>3</sub>, hexyl)-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
 H-hArg(hexyl)<sub>2</sub>-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
 Ac-D-hArg(Et)<sub>2</sub>-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NHEt;  
 Ac-D-hArg(Et)<sub>2</sub>-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Phe-NH<sub>2</sub>;  
 Propionyl-D-hArg(Et)<sub>2</sub>-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys(IPr)-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
 Ac-D-β-Nal-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Gly-hArg(Et)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>;  
 Ac-D-Lys(iPr)-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
 Ac-D-hArg(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-D-hArg(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
 Ac-D-hArg(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-D-hArg(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Phe-NH<sub>2</sub>;  
 Ac-D-hArg(Et)<sub>2</sub>-D-hArg(Et)<sub>2</sub>-Gly-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
 Ac-Cys-Lys-Asn-4-Cl-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-D-Cys-NH<sub>2</sub>;  
 H-Bmp-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
 H-Bmp-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Phe-NH<sub>2</sub>;  
 H-Bmp-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-p-Cl-Phe-NH<sub>2</sub>;  
 H-Bmp-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-NH<sub>2</sub>;  
 H-D-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
 H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
 H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-β-Nal-NH<sub>2</sub>;  
 H-ペンタフルオロD-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
 Ac-D-β-Nal-Cys-ペンタフルオロPhe-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
 H-D-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-NH<sub>2</sub>;  
 H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-NH<sub>2</sub>;  
 H-D-β-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
 H-D-p-Cl-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;

[0051]

[112]

Ac-D-p-Cl-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
 H-D-Phe-Cys-β-Nal-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
 H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>;  
 cyclo(Pro-Phe-D-Trp-N-Me-Lys-Thr-Phe);  
 cyclo(Pro-Phe-D-Trp-N-Me-Lys-Thr-Phe);  
 cyclo(Pro-Phe-D-Trp-Lys-Thr-N-Me-Phe);  
 cyclo(N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe);  
 cyclo(Pro-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe);  
 cyclo(Pro-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe);  
 cyclo(Pro-Phe-L-Trp-Lys-Thr-Phe);  
 cyclo(Pro-Phe-D-Trp(F)-Lys-Thr-Phe);  
 cyclo(Pro-Phe-Trp(F)-Lys-Thr-Phe);  
 cyclo(Pro-Phe-D-Trp-Lys-Ser-Phe);  
 cyclo(Pro-Phe-D-Trp-Lys-Thr-p-Cl-Phe);  
 cyclo(D-Ala-N-Me-D-Phe-D-Thr-D-Lys-Trp-D-Phe);  
 cyclo(D-Ala-N-Me-D-Phe-D-Val-Lys-D-Trp-D-Phe);  
 cyclo(D-Ala-N-Me-D-Phe-D-Thr-Lys-D-Trp-D-Phe);  
 cyclo(D-Abu-N-Me-D-Phe-D-Val-Lys-D-Trp-D-Tyr);  
 cyclo(Pro-Tyr-D-Trp-t-4-AchxAla-Thr-Phe);  
 cyclo(Pro-Phe-D-Trp-t-4-AchxAla-Thr-Phe);  
 cyclo(N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe);  
 cyclo(N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-t-4-AchxAla-Thr-Phe);  
 cyclo(Pro-Tyr-D-Trp-4-Amphe-Thr-Phe);  
 cyclo(Pro-Phe-D-Trp-4-Amphe-Thr-Phe);  
 cyclo(N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-4-Amphe-Thr-Phe);  
 cyclo(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba);  
 cyclo(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba-Gaba);  
 cyclo(Asn-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe);  
 cyclo(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO);  
 cyclo(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-β-Ala);  
 cyclo(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-D-Glu)-OH;  
 cyclo(Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe);

【0052】

【化13】

cyclo(Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gly);  
 cyclo(Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba);  
 cyclo(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gly);  
 cyclo(Asn-Phe-Phe-D-Trp(F)-Lys-Thr-Phe-Gaba);  
 cyclo(Asn-Phe-Phe-D-Trp(NO<sub>2</sub>)-Lys-Thr-Phe-Gaba);  
 cyclo(Asn-Phe-Phe-Trp(Br)-Lys-Thr-Phe-Gaba);  
 cyclo(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe(I)-Gaba);  
 cyclo(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Tyr(But)-Gaba);  
 cyclo(Bmp-Lys-Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Pro-Cys)-OH;  
 cyclo(Bmp-Lys-Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Pro-Cys)-OH;  
 cyclo(Bmp-Lys-Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Tpo-Cys)-OH;  
 cyclo(Bmp-Lys-Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-MeLeu-Cys)-OH;  
 cyclo(Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Phe-Gaba);  
 cyclo(Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-D-Phe-Gaba);  
 cyclo(Phe-Phe-D-Trp(5F)-Lys-Thr-Phe-Phe-Gaba);  
 cyclo(Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys(Ac)-Thr-Phe-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CO);  
 cyclo(Lys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba);  
 cyclo(Lys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba);  
 cyclo(Orn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Gaba);  
 H-Cys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Cys-NH<sub>2</sub>;  
 H-Cys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Ser-Phe-Cys-NH<sub>2</sub>;  
 H-Cys-Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Cys-NH<sub>2</sub>; and  
 H-Cys-Phe-Tyr(I)-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Cys-NH<sub>2</sub>.

## 【0053】

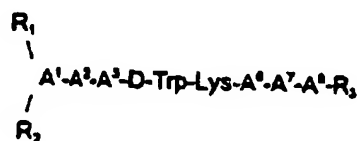
2つのフリーなチオール（例、Cys、Pen又はBmp残基）の間には、それらがペプチド内に存在しているときにジスルフィド結合が形成されるが、ジスルフィド結合は表示しない。

## 【0054】

さらに含まれるのは、以下の式のソマトスタチン作動薬である：

## 【0055】

## 【化14】



【0056】

式中：

A<sup>1</sup>は、Ala、Leu、Ile、Val、Nle、Thr、Ser、β-Nal、β-Pal、Trp、Phe、2, 4-ジクロロ-Phe、ペンタフルオロ-Phe、p-X-Phe又はo-X-PheのD-又はL-異性体であって、ここでXはCH<sub>3</sub>、Cl、Br、F、OH、OCH<sub>3</sub>又はNO<sub>2</sub>であり；

A<sup>2</sup>は、Ala、Leu、Ile、Val、Nle、Phe、β-Nal、ピリジル-Ala、Trp、2, 4-ジクロロ-Phe、ペンタフルオロ-Phe、o-X-Phe又はp-X-Pheであって、ここでXはCH<sub>3</sub>、Cl、Br、F、OH、OCH<sub>3</sub>又はNO<sub>2</sub>であり；

A<sup>3</sup>は、ピリジル-Ala、Trp、Phe、β-Nal、2, 4-ジクロロ-Phe、ペンタフルオロ-Phe、o-X-Phe又はp-X-Pheであって、ここでXはCH<sub>3</sub>、Cl、Br、F、OH、OCH<sub>3</sub>又はNO<sub>2</sub>であり；

A<sup>4</sup>は、Val、Ala、Leu、Ile、Nle、Thr、Abu又はSerであり；

A<sup>5</sup>は、Ala、Leu、Ile、Val、Nle、Phe、β-Nal、ピリジル-Ala、Trp、2, 4-ジクロロ-Phe、ペンタフルオロ-Phe、o-X-Phe又はp-X-Pheであって、ここでXはCH<sub>3</sub>、Cl、Br、F、OH、OCH<sub>3</sub>又はNO<sub>2</sub>であり；

A<sup>6</sup>は、Ala、Leu、Ile、Val、Nle、Thr、Ser、Phe、β-Nal、ピリジル-Ala、Trp、2, 4-ジクロロ-Phe、ペンタフルオロ-Phe、p-X-Phe又はo-X-PheのD-又はL-異性体であって、ここでXはCH<sub>3</sub>、Cl、Br、F、OH、OCH<sub>3</sub>又はNO<sub>2</sub>であり；

それぞれのR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、独立して、H、低級アシル又は低級アルキルであり；R<sub>3</sub>はOH又はNH<sub>2</sub>であり；但し、A<sup>1</sup>及びA<sup>6</sup>の少なくとも1つとA<sup>2</sup>及びA<sup>5</sup>

の1つは芳香族アミノ酸でなければならず；さらに、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^7$ 及び $A^8$ は、すべてが芳香族アミノ酸であってはならない。

【0057】

本発明のラクトン保有ポリマーと複合体を形成し得る直鎖状の作動薬の例には以下が含まれる：

【0058】

【化15】

H-D-Phe-p-chloro-Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH<sub>2</sub>;

H-D-Phe-p-NO<sub>2</sub>-Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-NH<sub>2</sub>;

H-D-Nal-p-chloro-Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-NH<sub>2</sub>;

H-D-Phe-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH<sub>2</sub>;

H-D-Phe-Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-NH<sub>2</sub>;

H-D-Phe-p-chloro-Phe-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-NH<sub>2</sub>; and

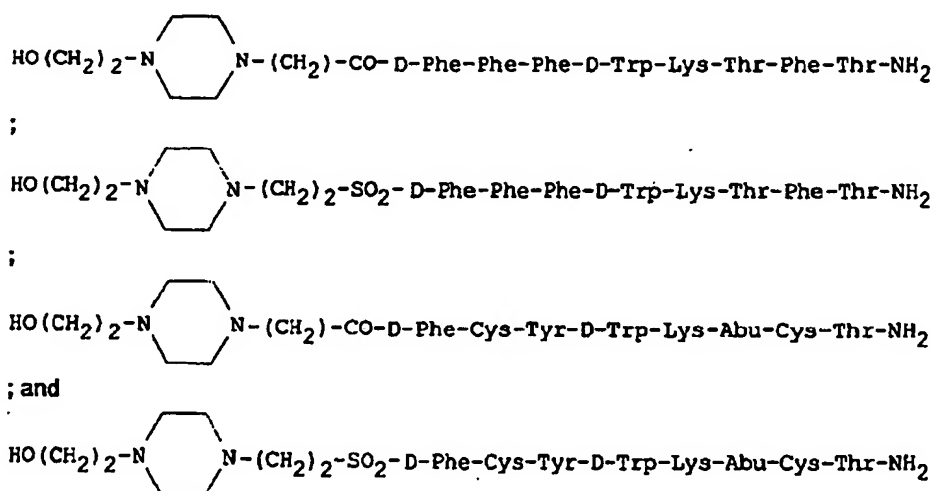
H-D-Phe-Ala-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Ala-β-D-Nal-NH<sub>2</sub>.

【0059】

所望されるならば、このソマトスタチン作動薬に対し、例えばN末端のアミノ酸へ、1つ又はそれ以上の化学成分、例えば糖誘導体、モノ又はポリーヒドロキシC<sub>2-12</sub>アルキル、モノ又はポリーヒドロキシC<sub>2-12</sub>アシル基、又はピペラジン誘導体を付けることができる。PCT出願WO88/02756号、ヨーロッパ特許出願0 329 295号及びPCT出願WO94/04752号を参照のこと。N末端に化学置換基を含有するソマトスタチン作動薬の例は以下のようなものである：

【0060】

【化16】



## 【0061】

イオン複合体の形成は、前処理したラクトン保有ポリマーを有する好適な溶媒において諸成分（ラクトン保有ポリマーとペプチドのような治療薬剤）と無機塩基との直接的な分子相互作用により達成され、ラクトン保有ポリマーに対応する開環したヒドロキシカルボン酸を生じる。ラクトン保有ポリマーは好適な非プロトン溶媒において2～25%（w/v）の濃度範囲で溶解する。上記の有機溶媒は、水と一部又は完全に混和する。そのような溶媒には、アセトン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、エチレングリコール、ジメチルエーテル、ギ酸メチル、ジオキサンなどが含まれる。このポリマー溶液に対し、ナトリウム、カリウム又はアンモニウム、カルシウム、水酸化物又は炭酸塩又は重炭酸塩のような塩基の水溶液を加えてインタクトな5員環ラクトンを開環させると、対応するヒドロキシカルボン酸の金属塩が生じる。一般に、使用される無機塩基の量は、塩基性ペプチドの対アニオンの量に対応する。

## 【0062】

ヒドロキシカルボン酸ポリマーの金属塩と無機塩基の混合液を攪拌し、単独でか又はペプチドを溶かすために使用する同一の有機溶媒と複合させて最少量の水にペプチドのような治療薬剤を溶かした溶液を加える。水性混合液に加える有機溶媒の量は、1～2時間攪拌して澄明な溶液を得るように調整する。この溶液を氷冷水において沈澱させる。形成された沈澱物を真空濾過により回収し、真空乾

燥させる。組成物中のペプチド含量をQTI, ホワイトハウス、NJにより実施される窒素分析によって決定する。

#### 【0063】

イオン複合体のインプラント、桿状体、ミクロスフェア又は微粒子への変換：

本発明のポリマー-ペプチドイオン複合体は、PCT国際特許出願第WO97/39738号（この内容は参照により本明細書に組込まれている）に記載の関連した方法により、インプラント、桿状体、ミクロスフェア又は微粒子のような注射し得る剤形へ変換することができる。

#### 【0064】

本発明の医薬組成物は、腸管外投与、経口投与又は局所投与のような、当技術分野でよく知られている投与経路を介して患者へ投与し得る。好ましくは、それは粉末又は懸濁液として鼻腔内投与されるか、又は吸入剤として呼吸器系を介して投与される。腸管外投与される場合、それは、等張水溶媒か、又は米国特許第5,612,052号（この内容は参照により本明細書に組込まれている）に記載されるような非水性吸収ゲル形成性液状ポリエステルにおいて、分散剤として投与されることが好ましい。本発明の微粒子を含んでなる製剤はまた多種多様な所望の成分を含み得る。そのような成分には、限定しないが、界面活性剤、粘度調節剤、医薬品、細胞増殖モジュレーター、色素、複合薬剤、抗酸化剤、カルボキシメチルセルロースのような他のポリマー、グアーゴムのようなゴム、ヒマシ油のようなワックス/オイル、グリセロール、フタル酸ジブチル及びフタル酸ジ(2-エチルヘキシル)、並びに他の成分が含まれる。使用される場合、そのような所望の成分は、製剤全体の約0.1%～約20%、好ましくは約0.5%～約5%を含む。

#### 【0065】

本発明の組成物又は製剤は、当業者に知られている、組成物にあるペプチドのような治療薬剤について知られている使用により、それを必要とする患者の疾患又は病態を治療するために使用することができる。例えば、ソマトスタチン類似体を含んでなる本発明の微粒子は、ソマトスタチン又はその類似体で治療し得る疾患又は病態を治療するのに有用であろう。



## 【0066】

患者へ投与すべき本発明の組成物又は製剤の有効投与量は担当の医師又は獣医により決定され、治療薬剤について考慮される適切な用量と組成物中の治療薬剤の量に依存するものである。そのような用量は知られているか、又は不当な実験をせずとも当業者により決定され得るものである。

## 【0067】

以下の実施例は本発明を説明するものであって、本発明の範囲を制限すると解釈されてはならない。

## 【0068】

## 【実施例】

実施例1：開環重合：エリスリノラクトンにより開始される65/35p (d l-ラクチド-コーグリコリド) の合成：

D L-ラクチド (43.8 g, 0.3041 M)、グリコリド (17.6 g, 0.1517 M)、エリスリノラクトン (1 g, 0.0084 M) 及びオクタン酸スズ触媒 0.2 ml を、メカニカルスターラーの付いた反応器へ加えた。反応器を真空にし、少なくとも3回乾燥アルゴンで浄化し、次いでアルゴンの陽圧に保った。約160℃に保った油浴にこの反応器を浸した。反応を約6時間進行させた。反応の終了後、温度を約100℃に下げ、この容器を真空にして残ったモノマーを除去した。反応器を室温へ冷却し、液体N<sub>2</sub>において急冷し、ポリマーを回収した。10%溶液を調製して冷水において沈殿させることによってポリマーをさらに精製した。沈殿物を回収し、真空下で乾燥させた。GPC分析により決定したポリマーの分子量はM<sub>n</sub>=7250, M<sub>w</sub>=12700である。

## 【0069】

実施例2：開環重合：イソプロピリデンリボラクトンにより開始されるp (d l-ラクチド) の合成：

D L-ラクチド (60 g, 0.4166 M) 及びイソプロピリデンリボラクトン (2.35 g, 0.0125 M) を実施例1に記載の方法により重合した。GPC分析により決定して得たポリマーの分子量はM<sub>n</sub>=5050, M<sub>w</sub>=7980である。

## 【0070】

実施例3：逐次伸長重合と後続の開環重合：ブチロラクトン保有ポリエチレングリコール-コポリ（ラクチド-コグリコリド）コポリマーの製造。

イソクエン酸（アルドリッチケミカルズ、セントルイス、MO）（2.5 g, 0.0143M）及びポリエチレングリコール-400を、トルエン50mlとともに三口丸底フラスコに混合した。ディーン-スターク装置を使用することにより、トルエンを約130℃で還流させ、反応の間に形成される水を共沸的に除去した。約48時間後、蒸留によりトルエンを完全に除去し、DL-ラクチド（30 g, 0.2082M）及びグリコリド（16.1 g, 0.1388M）をオクタン酸スズ触媒0.2ml／トルエンとともに加えた。反応器の温度を約160℃へ上昇させ、約6時間重合を実行した。重合の終了時に反応器を真空にして残渣のモノマーを除去した。

## 【0071】

実施例4：逐次伸長重合と後続の開環重合：

イソクエン酸ラクトン（2.5 g, 0.0143M）及びプロパンジオール（1.202 g, 0.0157M）を混合し、還流ベンゼン下、約90℃で反応させた。ディーン-スタークトラップを用いた共沸により、形成される水を除去した。この反応を一晩進行させ、その後ベンゼンを蒸留により除去し、粘稠な液体を得たが、これは冷却時に固化する。

## 【0072】

反応器を乾燥ボックスへ移し、オクタン酸スズ0.2ml／トルエン溶液ともにDL-ラクチド25.2gとグリコリド7.25gを加えた。反応器を乾燥アルゴンで浄化し、約160℃で約8時間、重合を実施した。液体N<sub>2</sub>においてポリマーを急冷し、回収し、アセトンに溶かし、冷水において沈殿させた。濾過したポリマーを約40℃で真空乾燥した。GPCによる決定では、M<sub>n</sub>=3790, M<sub>w</sub>=7040であった。

## 【0073】

実施例5：1N NaOHを塩基として使用する、実施例4で合成したポリマーとLanreotide（登録商標）のイオン複合体の合成：

ポリマー1gをアセトンに溶かし、1N NaOH 0.45mlで処理した。この溶液を約20分攪拌し、1:1のアセトン/水2mlに溶かしたLanreotide (登録商標) (Kinerton, Ltd., ダブリン、アイルランド; Lanreotideは以下の式を有する:  $\text{H}-\beta\text{-D-Nal-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH}_2$ 、ここで2つのCysはジスルフィド結合により結合している) 0.29gをこのポリマー溶液へ加えた。ポリマー溶液を約2時間攪拌し、次いで冷水において沈澱させた。生成物を濾過して真空乾燥させた。窒素分析により決定した製剤中のペプチド含量は17.6%であった。

#### 【0074】

実施例6:  $\text{NaHCO}_3$ を塩基として使用する、実施例4で合成したポリマーとLanreotide (登録商標)のイオン複合体の合成:

実施例4で製造したポリマー1gをアセトンに溶かし、1N  $\text{NaHCO}_3$  0.45mlで処理した。この溶液を約20分攪拌し、1:1のアセトン/水2mlに溶かしたLanreotide (登録商標) 0.29gをこのポリマー溶液へ加えた。ポリマー溶液を約2時間攪拌し、次いで冷水において沈澱させた。生成物を濾過して真空乾燥させた。窒素分析により決定した製剤中のペプチド含量は17.6%であった。

#### 【0075】

実施例7: 実施例5及び6で製造したサンプルの *in vivo* 試験

実施例5及び6からのサンプルをそれぞれ別々に、乳鉢と乳棒を用いて粉碎し、125ミクロンの篩いを使用して篩いにかけた。2% カルボキシメチルセルロース、1% Tween 20 (登録商標) (アルドリッチケミカルズ、セントルイス、MO) 及び生理食塩水を含む注射溶媒を使用して、1匹につき6.75mgのペプチド当量をラットへ投与した。様々な時間間隔で血液サンプルを回収し、血漿のLanreotide (登録商標) レベルをラジオイムノアッセイにより決定した。試験した2種のサンプルについての血漿Lanreotide (登録商標) レベル (ng/ml) を以下の表1に示す。

#### 【0076】

【表1】

表1

時間/サンプル	6時間	2日	8日	15日	22日
実施例5	21.7±4.5	30.3±2.7	30.2±7.5	0.8±0.3	0.05±0.02
実施例6	24.4±5.2	31.4±5.8	20.8±7.2	1.4±1.2	0.141±0.09

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/US 99/25706

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	A61K47/48	C08G64/00 C08G67/04 C08G79/02 C08G63/08
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Mandatory documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 7 A61K C08G		
Documentation searched other than mandatory documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 440 108 A (KANSAI PAINT CO LTD) 7 August 1991 (1991-08-07) preparation example 4 claims 1-9	1-3
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another document or other special reason (see specification) "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but used to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
23 March 2000		31/03/2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 50118, München 2 NL - 2280 MV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-6040, Telex 51 051 epon, Fax (+31-70) 340-6016		Authorized officer Decoquer, L

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. appl. No.

PCT/US 99/25706

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0440108 A	07-08-1991	JP 2098415 C	02-10-1996
		JP 3220238 A	27-09-1991
		JP 8016160 B	21-02-1996
		CA 2034865 A	26-07-1991
		DE 69118726 D	23-05-1996
		DE 69118726 T	29-08-1996
		EP 0673951 A	27-09-1995
		US 5629381 A	13-05-1997
		US 5696212 A	09-12-1997

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	識別記号	F I	キーワード (参考)
C 0 8 G 63/91		C 0 8 G 63/91	
79/02		79/02	
85/00		85/00	
C 0 8 L 101/06		C 0 8 L 101/06	
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K E, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW ), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, C R, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, K Z, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, S K, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW		
Fターム(参考)	4C076 AA31 AA67 AA94 BB01 BB25 EE01 EE59 FF31 4J002 CF001 CF031 CF191 CF271 CQ011 GB00 4J029 AA02 AA03 AB01 AC01 AC02 AE06 BA03 BA08 BA09 BE03 BE07 BF25 CE03 CE06 EA02 EA03 EG04 EG07 EG09 EH02 EH03 FA11 HC04A JA092 JA232 JB142 JB232 JF032 KA01 4J030 CB43 CB52 CB54 CF02 CG14 CG29 4J031 BA01 BA12 BA29 BB02 BD03 CD10 CD13 CD27		

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**